

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNÉE 1932

THÈSE

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

(Diplôme d'Etat)

PAR

Maurice-Louis VIALLE

Né le 5 Février 1908, à Verdun (Meuse)

Ancien Elève de l'Ecole du Service de Santé Militaire

Ancien Externe des Hôpitaux de Paris

PRÉMUNITION DE L'ENDOCARDITE

MALIGNE

SECONDAIRE LENTE A STREPTOCOQUES

Président : M. ACHARD, Professeur

PARIS

LIBRAIRIE LOUIS ARNETTE

2, RUE CASIMIR-DELAVIGNE

1932

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNÉE 1932

THÈSE

N°

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

(Diplôme d'Etat)

PAR

Maurice-Louis VIALLE

Né le 5 Février 1908, à Verdun (Meuse)

Ancien Elève de l'Ecole du Service de Santé Militaire

Ancien Externe des Hôpitaux de Paris

**PRÉMUNITION DE L'ENDOCARDITE
MALIGNE**

SECONDAIRE LENTE A STREPTOCOQUES

Président : M. ACHARD, Professeur

PARIS

LIBRAIRIE LOUIS ARNETTE

2, RUE CASIMIR-DELAVIGNE

1932

LE DOYEN : M. BALTHAZARD

I. — PROFESSEURS

	MM.
Anatomie.	ROUVIERE.
Anatomie médico-chirurgicale et chirurgie expérimentale.	GREGOIRE.
Physiologie.	Léon BINET
Physique médicale.	STROHL.
Chimie médicale.	DESGREZ.
Bactériologie.	N
Parasitologie et histoire naturelle médicale.	BRUMPT.
Pathologie et thérapeutique générales.	BAUDOUIN.
Pathologie médicale.	CLERC.
Pathologie chirurgicale.	MARION.
Anatomie pathologique.	ROUSSY.
Histologie.	CHAMPY.
Pharmacologie et matière médicale.	TIFFENEAU.
Thérapeutique.	LOEPER.
Hygiène et médecine préventive.	TANON.
Médecine légale.	BALTHAZARD.
Histoire de la médecine et de la chirurgie.	LAIGNEL-LAVASTINE.
Pathologie expérimentale et comparée.	FIESSINGER.
Hydrologie thérapeutique et climatologie.	Maurice VILLARET.
Clinique médicale.	CARNOT.
	BEZANÇON.
	ACHARD.
	Marcel LABBE.
Hygiène et clinique de la première enfance.	LEREBoullet.
Clinique des maladies des enfants.	NOBECOURT.
Clinique des maladies mentales et des maladies de l'encéphale.	H. CLAUDE.
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques.	GOUGEROT.
Clinique des maladies du système nerveux.	GUILLAIN.
Clinique des maladies infectieuses.	LEMIERRE.
Clinique chirurgicale.	LENORMANT.
	CUNEO.
	N.
	GOSSET.
Clinique ophtalmologique.	TERRIEN.
Clinique urologique.	LEGUEU.
Clinique d'accouchements.	COUVELAIRE.
	BRINDEAU.
	JEANNIN.
Clinique gynécologique.	J.-L. FAURE.
Clinique chirurgicale infantile et orthopédie.	OMBREDANNE.
Clinique thérapeutique médicale.	RATHERY.
Clinique oto-rhino-laryngologique.	LEMAITRE.
Clinique thérapeutique chirurgicale.	Pierre DUVAL.
Clinique propédeutique.	SERGEANT.
Clinique de la tuberculose.	Léon BERNARD
Clinique chirurgicale orthopédique de l'adulte.	MATHIEU.
Professeur sans chaire.	MAUCLAIRE
	HOVELACQUE.
	MULON.
	VERNE.



II. — AGREGES EN EXERCICE

MM.

ALAJOUANINE. . .Neurologie et Psychiatrie.
 AUBERTIN.Pathologie médicale.
 BENARD (Henri) . .Pathologie médicale.
 BROcq.Pathologie chirurgicale
 BRULE.Pathologie médicale.
 CADENAT.Pathologie chirurgicale
 CATHALA.Pathologie médicale.
 CHABROL.Pathologie médicale.
 CHAILLEY-BERT. . .Physiologie.
 CHEVALLIER. . . .Pathologie médicale.
 DOGNON.Physique.
 DONZELOT.Pathologie médicale.
 ECALLE.Obstétrique.
 FEY.Urologie.
 Pathologie expérimentale.
 GASTINEL.Bactériologie.
 GATELLIER.Pathologie chirurgicale
 GAUDART D'ALLAINES de . . Pathologie chirurgicale.
 GIROUD.Histologie.
 HALPHEN.Oto-rhino-laryn.
 HARVIER.Pathologie médicale.
 HAZARD.Pharmacologie.
 HUGUENIN.Anatomie pathologique
 HUTINEL.Pathologie médicale.
 JOANNON.Hygiène.

MM.

LABBE (Henri). . .Chimie biologique.
 LAROCHE (Guy). . .Pathologie médicale.
 Oto - rhino - laryngologie.
 LEVEUF.Pathologie chirurgicale
 LEVY-VALENSI. . .Neuro-psychiatrie.
 LIAN.Pathologie médicale.
 MONDOR.Pathologie chirurgicale
 MOREAU.Pathologie médicale
 MOULONGUET. . .Pathologie chirurgicale
 MOURE.Pathologie chirurgicale
 Histologie.
 OBERLING.Anatomie pathologique
 OLIVIER.Anatomie.
 PIEDELIEVRE. . .Médecine légale.
 PORTES.Obstétrique.
 QUENU.Pathologie chirurgicale
 RICHEL.Physiologie.
 SANNIE.Chimie biologique.
 SEZARY.Dermatologie et syphiligraphie.
 TROILIER.Patho. expé.
 VALLERY-RADOT
 (Pasteur). . . .Pathologie médicale.
 VAUDESCAL. . . .Obstétrique.
 VELTER.Ophtalmologie.
 VIGNES.Obstétrique.

III. — AGREGES RAPPELES A L'EXERCICE pour le service des examens

MM.

LEQUEUX.Obstétrique.
 LEROUX.Anatomie pathologique
 NEVEU-LEMAIRE. .Parasitologie.

MM.

RETTERRER.Histologie.
 ZIMMERN.Physique.

IV. — AGREGES CHARGES DE COURS DE CLINIQUE ANNEXE A TITRE PERMANENT

MM.	MM.
ABRAMI.Clinique médicale.	HEITZ-BOYER. ...Clinique chirurgicale.
CHIRAY.Clinique médicale.	MOCQUOT.Clinique chirurgicale.
DEBRE.Clinique médicale.	PROUST.Clinique chirurgicale.
DU VOIR.Clinique médicale.	SCHWARTZ.Clinique chirurgicale.
BASSET.Clinique chirurgicale.	LE LORIER.Clinique obstétricale.
CHEVASSU.Clinique chirurgicale.	LEVY-SOLAL.Clinique obstétricale.
	METZGER.Clinique obstétricale.
	GUENIOT — —

V. — CHARGES DE COURS

MM. MAUCLAIRE, professeur sans chaire.	{ Chargé du cours de chirurgie orthopédique chez l'adulte pour les accidentés du travail, les mutilés de guerre et les infirmes adultes.
FREY.	Stomatologie.
CHAILLEY-BERT.	Education physique.
LEDOUX-LEBARD.	Radiologie clinique.
WEIL-HALLÉ.	Puériculture.

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'Ecole a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

A MON GRAND PÈRE

A MON PÈRE, A MA MÈRE

A MON FRÈRE, A MA SŒUR

A MON PARRAIN

A MES PARENTS

A MES AMIS

A MON MAITRE

MONSIEUR LE DOCTEUR LAUBRY

Médecin de l'Hôpital Broussais

Qui nous a inspiré ce travail.

En témoignage de notre respectueuse affection et de notre reconnaissance pour la bienveillance avec laquelle il nous a accueilli pendant deux années dans son service, et pour les marques d'intérêt qu'il nous a si souvent prodiguées.

Son enseignement restera pour nous le plus précieux souvenir de nos études médicales.

A MON PRÉSIDENT DE THÈSE

MONSIEUR LE PROFESSEUR CH. ACHARD

Professeur de Clinique Médicale à la Faculté de Médecine
Médecin de l'Hôpital Cochin
Membre de l'Institut

En témoignage respectueux de ma reconnaissance pour
l'honneur qu'il m'a fait d'accepter la présidence de cette
thèse.

A MONSIEUR LE DOCTEUR PARVU

Nous le remercions d'avoir guidé nos premiers pas dans
l'étude de la Cardiologie.

A MONSIEUR LE DOCTEUR D. ROUTIER

A MONSIEUR LE DOCTEUR J. WALSER

Auprès de qui nous avons appris de si solides principes
dans l'examen des cardiaques aux cours des consultations
de l'Hôpital Broussais.

Nous leur exprimons nos respectueux sentiments de
reconnaissance.

A MONSIEUR LE DOCTEUR MARCHAL
Médecin de l'Hôpital Broussais

Hommage respectueux.

A MONSIEUR LE DOCTEUR JAUBERT
Chef de Laboratoire à l'Hôpital Broussais

En témoignage de notre gratitude pour les conseils
qu'il nous a donnés dans l'exécution de ce travail.

A MES MAITRES DANS LES HOPITAUX

Monsieur le PROFESSEUR GOSSET
Chirurgien de la Salpêtrière

Monsieur le PROFESSEUR CARNOT
Médecin de l'Hôtel-Dieu

Monsieur le PROFESSEUR VAQUEZ
Médecin de la Pitié

Monsieur le PROFESSEUR LENORMANT
Chirurgien de l'Hôpital Cochin

Monsieur le PROFESSEUR LEREBoullet
Médecin de l'Hospice des Enfants Assistés

Monsieur le DOCTEUR CLOVIS-VINCENT
Médecin de la Pitié

Monsieur le PROFESSEUR GUILLAIN
Médecin de la Salpêtrière

Monsieur le DOCTEUR PISSAVY
Médecin de l'Hôpital Cochin (*in Memoriam*)

Madame le DOCTEUR BERTRAND-FONTAINE
Médecin des Hôpitaux

Monsieur le DOCTEUR RONNEAU
Electro-radiologiste de la Charité

Monsieur le DOCTEUR LAUBRY
Médecin de l'Hôpital Broussais

A MES MAITRES DU VAL DE GRACE

INTRODUCTION

GRAVITÉ DE L'ENDOCARDITE MALIGNE SECONDAIRE LENTE A STREPTOCOQUES, ÉCHEC DES TENTATIVES THÉRAPEUTIQUES.

De l'avis quasi-unanime des auteurs, l'endocardite secondaire lente à streptocoques, ou maladie de Jaccoud-Osler, est de pronostic toujours fatal.

Le professeur VAQUEZ, dans son *Traité des maladies du cœur* dit : « Le traitement de l'endocardite infectieuse « à forme prolongée est encore à trouver, et l'échec de « la thérapeutique est d'autant plus humiliant qu'il « s'agit d'une infection qui, au lieu de procéder par « surprise comme l'endocardite maligne aigue, laisse « au médecin le temps d'user de tous ses moyens ».

A. LEMIERRE, et P. N. DESCAMPS, dans une monographie consacrée aux endocardites infectieuses terminent ainsi le chapitre du traitement de ces endocardites : « Si nous nous bornons à envisager les résultats « obtenus dans l'endocardite streptococcique à marche « lente, nous sommes amenés aux conclusions suivantes :

« On peut sans doute voir guérir des bactériémies
« simples sans septicémie, qui représentent d'ailleurs
« des faits relativement exceptionnels. Les septicémies
« à streptocoques, non compliquées d'endocardites,
« sont également parfois curables. Une évolution favo-
« rable peut même s'observer (bien que ceci soit d'une
« extrême rareté) dans l'endocardite maligne strep-
« tococcique à forme aiguë.

« Par contre, l'endocardite maligne subaiguë ou lente
« demeure, dans l'état actuel de nos connaissances au-
« dessus des ressources de la thérapeutique. Qu'il s'agis-
« se des méthodes spécifiques, ou d'une chimiothérapie
« d'ordre plus général, les observations récentes ne sem-
« blent pas devoir infirmer l'opinion exprimée à ce sujet
« par VAQUEZ et qui, malheureusement, possède encore
« aujourd'hui force de loi ».

Pour LAUBRY, la terminaison de l'endocardite secon-
daire à marche lente se fait d'une façon constante par
la mort.

Dans son Traité des maladies du cœur et des vaisseaux
il dit au chapitre du traitement : « L'exposé du traitement
« de l'endocardite lente n'est qu'un long aveu d'im-
« puissance, parce que les méthodes proposées et tentées
« sont nombreuses et qu'aucune d'elles ne compte à son
« actif des succès vraiment légitimes ».

Cependant, si en France, nul n'a pu, en produisant
un cas de guérison authentique, infliger un démenti à
ces affirmations pessimistes, on a vu à l'étranger et
notamment aux États-Unis publier de nombreuses
statistiques, plus ou moins favorables, dans lesquelles

on rapporte des cas de guérisons, tantôt spontanées, tantôt après divers traitements.

C'est ainsi que LIBMANN a présenté des cas de guérison spontanée ; que MILLER cite quatre cas de guérison sur huit dans lesquels le streptocoque avait été mis en évidence dans le sang ; que CAPPS cite 37 cas de mort sur 57 et que DETTWEILER aurait observé 20 survies sur 23 cas.

« Nous sommes vraiment surpris, dit M. LAUBRY, de
« la fantaisie de tels chiffres, surtout quand une pratique
« déjà longue ne nous a pas permis d'observer un seul
« cas de guérison authentique. Très probablement, nous
« parlons d'affections différentes, et l'un de nous a déjà
« fait remarquer qu'il fallait séparer les septicémies
« simples, avec souffle fonctionnel, des endocardites
« lentes avec bactériémie ».

Par ailleurs, les Américains ont souvent englobé dans le syndrome « endocardites infectieuses lentes » des cas de rhumatisme cardiaque évolutif. Dans d'autres cas, il s'agissait d'endocardites streptococciques authentiques mais primitives ou encore d'endocardites secondaires, mais dûes à d'autres germes que le streptocoque.

« La récente statistique de THAYER, dit encore M. LAUBRY, établie avec une conscience scrupuleuse, nous paraît plus conforme à la réalité : sur 198 cas d'endocardite infectieuse, un seul malade aurait guéri, et encore, THAYER malgré la présence du streptocoque n'affirme-t-il pas le diagnostic ».

Ainsi donc, quand on ne considère que les observations complètes, ou l'étude des antécédents cardiaques, la

symptomatologie, l'évolution, et aussi les données si importantes que fournit le laboratoire par la pratique systématique de l'hémoculture, permettent d'affirmer le diagnostic d'endocardite secondaire lente à streptocoques, on voit que la loi de VAQUEZ qui affirme le pronostic fatal de cette affection conserve encore malheureusement toute son autorité.

* * *

Avant d'aborder l'étude de la prémunition de l'endocardite secondaire lente à streptocoques, nous nous proposerons de récapituler les principales tentatives de thérapeutiques mises en œuvre contre cette redoutable affection.

En dehors de quelques thérapeutiques adjuvantes (hygiène, médications stimulantes, lutte contre l'anémie, etc....) et de quelques tentatives chirurgicales, il semble comme l'ont fait remarquer MM. MARCHAL et JAUBERT, que ces tentatives thérapeutiques soient passées par trois stades :

Traitements de choc,

Traitements chimiothérapiques,

Traitements biologiques.

I. La thérapeutique de choc.

On a essayé l'emploi du choc colloïdoclasique par injections intra-veineuses :

a) Soit de métaux précieux à l'état colloïdal : or, argent, rhodium. TAILLENS, de Lausanne, aurait obtenu une guérison par ce dernier métal.

b) Soit d'albumines étrangères : sérums animaux, sang humain citraté, plasma et caséine, solutions de peptone à 5 % à raison de 10 cc. selon la technique préconisée par NOLF. C'est également en vue de provoquer un choc thérapeutique qu'on a essayé d'employer l'auto-hémo-thérapie dans l'endocardite lente (DEBRÉ).

Mais on sait les effets violents, et dont par surcroît on ne peut prévoir à l'avance l'intensité, que produisent les médications de choc.

Aussi devant les dangers de la méthode des chocs, et d'ailleurs en présence des résultats nuls qu'elle a donnés dans l'endocardite secondaire lente à streptocoques, a-t-on renoncé à l'utiliser dans cette affection où moins qu'ailleurs, l'organisme atteint n'est apte, en raison de son affaiblissement, à supporter un tel ébranlement.

II. La chimiothérapie

Innombrables sont les méthodes chimiques proposées tant en France qu'à l'étranger, dans le traitement de l'endocardite secondaire lente.

Ces antiseptiques ont théoriquement pour but de détruire le microbe dans l'organisme sans toutefois léser les éléments de défense de ce dernier.

a) UN PREMIER GROUPE COMPREND DES MÉDICATIONS ANTI-INFECTIEUSES GÉNÉRALES. Ce sont :

1° *Le salicylate de soude*. Considéré comme spécifique de la maladie de Bouillaud, il possède en outre une action anti-infectieuse générale qui autorisait son emploi dans la maladie de Jaccoud-Osler : on injecte une à deux fois par jour, par voie intra-veineuse, 20 cc. d'une solution à 5 % de salicylate dans du sérum glucosé au dixième

Son action est parfaitement nulle sur l'évolution de l'endocardite secondaire lente, alors qu'il enraye souvent une poussée de rhumatisme cardiaque évolutif. M. LAUBRY a même observé un cas de mort subite à la suite d'une injection intra-veineuse de salicylate de soude.

2° *L'association salicylo-soufrée*, qui a donné à M. MARCHAL d'excellents résultats dans le traitement du rhumatisme cardiaque, a été appliqué par lui à un cas d'endocardite infectieuse secondaire à marche lente ; il a prescrit des injections intra-veineuses de soufre colloïdal et de salicylate de soude (1 gramme de salicylate et 1 gramme de glucose pour 10 grammes d'eau distillée), injections étroitement combinées dans la même journée. L'évolution fatale n'en fut en rien influencée.

3° *L'uroformine, et ses dérivés iodés* (septicémine ou di-formine iodo-benzo-méthylée iodaseptine), anti-microbiens puissants, de toxicité nulle, ne provoquant que très rarement des réactions de choc, qui ont donné des succès incontestables dans de nombreuses infections généralisées, ont grâce à leur innocuité, été bien tolérés dans l'en-

docardite secondaire lente, mais n'ont eu aucune action favorable sur son évolution.

b) UN SECOND GROUPE DE MÉDICAMENTS CHIMIQUES QUE L'ON A VOULU CONSIDÉRER COMME PLUS PARTICULIÈREMENT SPÉCIFIQUES DES INFECTIONS STREPTOCOCCIQUES comprend :

1^o *Le sulfate de cuivre ammoniacal*. On l'injecte dans les veines à la dose de 2 cc d'une solution à 4 pour 1000 dans l'eau distillée.

Préconisé par MAUTÉ dans les streptococcies cutanées, par NOIRÉ dans les grandes infections streptococciques, il a été utilisé par CARNOT à qui il aurait donné une rémission de quelques mois dans un cas où d'ailleurs la preuve bactériologique de l'infection n'avait pas été faite.

2^o *Le cacodylate de soude*, en injections intra-veineuses à haute doses (0 gr 06 à 0 gr 26 par jour, et administré à des doses croissantes, a été expérimenté en particulier aux Etats-Unis.

Il serait, selon CAPPS, une bonne médication, à condition d'être continué pendant plusieurs semaines ou mois. Il aurait donné à cet auteur 4 guérisons sur huit cas.

BARGEN, BIGGS auraient obtenu également des succès

Par contre, les auteurs français qui ont essayé cette même méthode, et notamment MM. LAUBRY et P-E Weil n'en ont rien obtenu.

3^o *L'arsénobenzol et le novarsénobenzol* n'ont pas davantage donné de résultats en faveur de la thérapeutique par les arsénicaux.

4° *Le sulfate de magnésie* est le médicament auquel THAYER doit le seul cas de guérison maintenu au delà de deux ans qu'il rapporte dans la statistique dont nous avons déjà parlé : « l'endocardite, dont la nature streptococcique fut confirmée par six hémocultures positives — « rapporte M. MARCHAL — céda finalement à la suite de « traitements combinés : injections intra-veineuses de sulfate de magnésie à 3 pour cent, (de 100 à 250 cc), puis « auto-vaccin et injections de sérum anti-streptococcique « polyvalent. Toutes ces thérapeutiques avaient été suivies immédiatement de violentes réactions ».

5° *Le mercurochrome* a été utilisé en Amérique, puis en France, en injections intra-veineuses, répétées tous les deux ou trois jours à la dose de 25 à 30 cc d'une solution au centième — Cette médication autour de laquelle on avait fait grand bruit, n'a donné, en fin de compte, que quelques rémissions de courte durée. (Cas de Caussade et Lafont).

Le mercurochrome provoque d'ailleurs des chocs assez violents.

6° *La Themsaline*, mélange rectifié d'essences d'aiguilles de sapin, de camphre, de canelle, de baume du Pérou, d'élémi et de thymol — employée en Suisse à la suite de travaux de JENTZER, s'administre en injections intra-veineuses que l'on doit pratiquer très lentement. Elle n'a donné aucun résultat probant aux auteurs qui l'ont employée en France.

7° *Le violet de gentiane*, est, parmi les colorants d'aniline, celui qui a été le plus utilisé, principalement aux

États-Unis — RALPH MAJOR lui attribue un cas de guérison. Il recommande les solutions à 2 pour mille, par voie intra-veineuse. Aucun résultat encourageant n'a été obtenu en France par cette méthode.

Elle a même provoqué des accidents : un jeune malade suivi par MM. LAUBRY et JAUBERT, et qui semblait répondre victorieusement à un traitement sérothérapique par sérum de chèvre est décédé subitement dans les 48 heures qui ont suivi une injection intra-veineuse de violet de gentiane.

8° *Certains dérivés de la quinine*, tels que l'eukupine et la vuzine, seraient au dire de MORGENROHT, doués d'action spécifique contre le streptocoque. Mais cette spécificité n'a pas fait ses preuves dans la maladie de Jaccoud-Osler.

9° *Les médicaments dérivés de cridine* étudiés en Allemagne, puis dans le monde entier ont paru autoriser de grands espoirs. — Ce sont la tryptaflavine (chlorhydrate de chlorure de 3-4 diamino-méthylacridine), la gonacrine, le rivanol, l'argo-flavine, l'acriflavine.

Ces produits, bactéricides puissants et très diffusibles, s'emploient en solutions aqueuses à 2 pour 100. On a recours à la voie intra-veineuse et l'on a injecté jusqu'à 40 et 50 centigrammes à la fois.

De l'avis de nombreux médecins qui, en France, ont expérimenté la médication acridinique, entre autres MM. LAUBRY, ABRAMI, MARCHAL et JAUBERT, LEMIERRE et DEBRÉ, JAUSION et PECKER, cette médication a donné d'assez nombreuses guérisons de septicé-

mies, même streptococciques ; mais, en dépit de leur grande diffusibilité, les sels d'acridine se sont montrés impuissants vis-à-vis des endocardites secondaires streptococciques.

Tout au plus, a-t-on constaté, en cours de traitement, des rémissions passagères de la température, mais ces rémissions s'expliquent facilement par l'azotémie qui est presque de règle au cours de l'acridinothérapie, comme l'a montré M. CHARLES RICHET FILS.

L'atteinte rénale au cours d'un traitement prolongé, et des accidents hépatiques redoutables (ictère grave avec mort) comme l'ont signalé MM. RENÉ BÉNARD et TASSIN, à la suite d'une seule injection au cours d'une endocardite lente, rendent l'emploi du jaune d'acridine dangereux dans cette maladie.

III. Les traitements biologiques.

Les innombrables procédés biologiques curatifs tentés dans l'endocardite secondaire à streptocoques se ramènent à deux types :

- Les méthodes d'immunisation active.
- Les méthodes d'immunisation passive.

a) Les méthodes d'immunisation active

Comme le fait remarquer justement M. MARCHAL dans un article très détaillé du Progrès Médical, où il passe en revue les différentes méthodes de traitement des endocardites infectieuses à évolution lente, le principe de l'immunisation active « paraît aléatoire, puisqu'on sol-

« licite, les défenses d'un organisme épuisé par l'infection depuis plusieurs mois ».

TOUS LES TYPES DE VACCINS ET TOUS LES MODES DE VACCINATION ONT ÉTÉ ESSAYÉS :

1^o *Les stocks-vaccins streptococciques*, chauffés — ou iodés —, vaccins à la soude, lipo-vaccins, lysats-vaccins, etc..., se sont montrés inefficaces.

2^o *Les vaccins* préparés par MM. JAUBERT et GOY avec l'anatoxine de divers streptocoques endocarditiques et du streptocoque du malade isolé par hémoculture n'ont donné à M. MARCHAL aucun résultat appréciable dans deux essais qu'il a tentés.

3^o *Les auto-vaccins* « préparés avec le propre streptocoque du malade auraient donné à MM. FONTANEL, DEVIC et DURAND une amélioration transitoire, à DIMITRAKOFF, de Sofia, deux cas de guérison avec hémoculture positive au streptocoque viridans devenue négative après traitement ; à EMERSON et HARRISON, une guérison sujette à caution en raison de l'absence de l'hémoculture.

4^o *Les filtrats streptococciques*, préparés suivant la méthode de BESREDKA, en partant soit du streptocoque du malade, soit d'une souche de laboratoire, et injectés par la voie intraveineuse, ont été, en association avec l'immunotransfusion, appliqués par M^{lle} BASS, MM GAY-BONNET et LÉVY-WEISSMANN, à un cas de septico-pyohémie à streptocoques avec endocardite dont le caractère « secondaire à évolution lente » n'était nullement certain, déclare M. MARCHAL.

Cet auteur, en collaboration avec M. JAUBERT a essayé ce traitement par auto-filtrat streptococcique sans aucun succès. Ils ont eu d'ailleurs des réactions de choc très violentes et préférèrent la voie intra-musculaire, du moins pour les injections de début. HÉLOUIN et LECLERC, par contre, en auraient obtenu un résultat favorable.

b) Les méthodes d'immunisation passive.

Théoriquement elles semblent plus séduisantes que les précédentes, mais n'ont pas donné les résultats qu'on en avait espérés:

1° *La sérothérapie anti-streptococcique* — à l'aide de sérum d'animaux immunisés — a été fréquemment utilisée et l'on a eu recours principalement à des sérums d'origine équine. A HEMSTED et HORDER, à JOCHMANN qui l'avaient associée à la vaccination, la sérothérapie aurait donné des guérisons. Par contre, THAYER n'en a obtenu aucun résultat.

D'ailleurs les sérums anti-streptococciques étant peu actifs, doivent être injectés à de très fortes doses et par voie intra-veineuse pour avoir quelque chance d'activité.

Aussi la pratique de la sérothérapie anti-streptococcique est-elle peu attrayante, car en dehors des difficultés d'ordre matériel qu'elle entraîne, elle est loin d'être inoffensive et donne parfois des accidents alarmants.

Selon MM. MARCHAL et JAUBERT, l'inactivité de la sérothérapie animale se conçoit aisément : le streptocoque viridans, peu ou non pathogène pour les animaux,

ne doit provoquer chez eux qu'une réaction minime, de sorte que la formation d'anticorps semble bien problématique.

Toutefois, en présence de ces échecs, mais « convaincus que la clef du problème curatif était attachée au principe même de la méthode », MM. LAUBRY et JAUBERT ont cherché à se procurer des sérums suffisamment actifs pour être employés en injections intra-musculaires.

Sur les conseils du Pr. VALLÉE, ils ont immunisé la chèvre, animal sensible à l'infection streptococcique à l'aide de souches de streptocoques provenant d'hémocultures de malades. Les auteurs ont obtenu un sérum des plus actifs, comme en ont témoigné les réactions *in vitro*.

« Les essais de traitement tentés à l'aide de ce sérum, — concluent-ils dans leur communication — ont été encourageants, sinon démonstratifs, et, en les disant tels, nous restons en deçà de la réalité ».

« Mais le peu de malades ainsi soignés, le petit nombre d'animaux donneurs, la faible quantité de sérum dont nous disposons, font que nos recherches ont porté sur une trop petite échelle pour autoriser des conclusions définitives. Si nous avons toutes raisons pour faire crédit dans l'avenir à la méthode, ces succès ont été trop problématiques pour que nous ayons le droit d'en parler aujourd'hui ».

2° La sérothérapie à l'aide de sérum humain a été également tentée, sur une moins grande échelle, il est vrai : MM. MARCHAL et ROUTIER ont soigné un malade atteint d'endocardite streptococcique à marche lente par des injections intra-musculaires, puis intra-veineuses de

sérum prélevé chez un sujet vacciné durant des semaines avec le streptocoque de l'hémoculture : l'injection intra-veineuse fut suivie, une heure plus tard d'un choc impressionnant accompagné d'œdème pulmonaire aigu.

MM. MARCHAL et FLANDIN ont injecté, par voie intramusculaire et intra-veineuse du sérum et du sang citraté, fournis par une malade guérie d'une bactériémie à streptocoques à l'aide d'injections de septicémine. Les prélèvements de sérum furent faits chez elle deux mois après la guérison contrôlée par l'hémoculture. Le malade supporta bien les injections intra-veineuses de sérum dilué, mais son endocardite évolua sans aucune amélioration ni rémission.

3° *L'immunotransfusion.* Elle découle des travaux de WRIGHT : celui-ci injectait au donneur, par voie hypodermique une culture atténuée d'un germe pathogène quelconque, quelques heures seulement avant la transfusion, qui d'ailleurs n'en était pas une véritable puisqu'elle se faisait par voie sous-cutanée. Il donnait ainsi, pour un temps éphémère, à l'organisme du transfusé, incapable de se défendre par lui-même, des globules blancs entraînés à la phagocytose.

La méthode a été reprise et mise au point par divers auteurs français, notamment par MM. TZANCK, JAUBERT, puis SÉJOURNÉ. Actuellement le donneur reçoit une double préparation :

D'une part, il reçoit pendant des semaines ou des mois des injections hypodermiques d'un antigène spécifique dont la technique de préparation varie selon les auteurs. M. JAUBERT utilise le vaccin polyvalent dont l'étude fera l'objet principal de ce travail.

Après cette longue préparation, le donneur possède dans son sang des anticorps spécifiques, de sorte que ce sang ou son sérum, seront utilisables par toutes les voies habituelles, bien que la voie intra-veineuse semble la plus indiquée.

D'autre part, et conformément aux conceptions de WRIGHT, le donneur recevra quelques heures avant la transfusion, une dose massive de vaccin qui sera soit un vaccin préparé à partir du germe du malade, soit un stock-vaccin, soit même un vaccin non spécifique.

Ainsi le transfusé bénéficie de l'immunité active du donneur, grâce aux anticorps spécifiques qu'il reçoit de ce dernier, en même temps que d'une greffe sanguine passagère de globules blancs à pouvoir phagocytaire élevé.

Les immunotransfusions se font à doses peu élevées (100 à 300 grammes) et doivent être répétées fréquemment.

On s'entourera bien entendu des mêmes garanties que dans toute transfusion, en ce qui concerne l'état de santé du donneur et la concordance des groupes sanguins.

M. MARCHAL, MM. CHIRAY, LIÉGEOIS, BENDA et ALBOT ont observé des accidents de transfusion qu'ils purent rapporter à des changements de groupe survenus chez les donneurs au cours de leur préparation. Il sera donc prudent de rechercher le groupe du donneur avant la transfusion.

Quant aux résultats de la méthode, si elle a donné de nombreux succès dans des septicémies à streptocoques, et notamment l'infection puerpérale, son action dans la maladie d'Osler a été discutée :

Nous avons vu que M^{lle} BASS, MM. GAY-BONNET et LÉVY-WEISSMANN lui avaient attribué un succès partagé avec les injections de filtrats streptococciques, dans un cas d'ailleurs contestable, d'endocardite lente.

WORDLEY lui attribue une guérison dans un cas où il l'avait employée concurremment avec la vaccinothérapie, mais, font remarquer MM. LEMIERRE et P.-N. DESCHAMPS, l'hémoculture au cours de cette observation avait toujours été négative.

MM. LAUBRY, JAUBERT, TZANCK et MARCHAL ont obtenu quelques rémissions, mais aucun succès réel. THAYER n'a pas non plus obtenu de résultats favorables.

En somme, comme toutes les méthodes précédemment exposées, l'immuno-transfusion est loin d'avoir fait ses preuves d'efficacité dans l'endocardite secondaire lente.

En outre, elle n'est pas inoffensive. En dehors des accidents de transfusion que nous avons relatés et qui étaient dûs à des discordances de groupes, donc évitables, il en est de plus graves : M. LAUBRY a observé un cas de mort subite, immédiatement après une immuno-transfusion, alors que l'endocardite streptococcique semblait fortement améliorée à la suite des immuno-transfusions précédentes.

I

**LA PROPHYLAXIE
DE LA MALADIE DE JACCOUD-OSLER
S'IMPOSE**

Les moyens hygiéniques et antiseptiques proposés sont insuffisants.

MM. LAUBRY et JAUBERT ont communiqué l'intérêt et la technique des prémunitions antimicrobiennes au cours des cardiopathies rhumatismales.

Il semble résulter de l'exposé précédent que les moyens thérapeutiques jusqu'ici proposés sont nettement insuffisants : si la voie biologique nous permet de conserver encore quelque espoir, elle ne nous permet point actuellement d'accomplir des cures radicales.

En présence de ces échecs constants des traitements curatifs, MM. LAUBRY et JAUBERT ont proposé le 5 juin 1931 à la Société médicale des Hôpitaux de Paris, un *traitement préventif* de l'endocardite secondaire lente.

En effet, si le médecin doit s'efforcer à guérir son malade, il est aussi pour lui un devoir impérieux de songer à prévenir les maladies non guérissables.

Au cours de notre travail nous exposerons en détails la technique de cette vaccination préventive, son inno-

cuité, et nous pensons ainsi pouvoir faire œuvre utile car, même si les malades acceptent peu volontiers une immunisation pour une maladie qu'ils n'ont point, il est du devoir du médecin de la leur imposer.

Déjà, les américains avaient songé à détruire dans l'organisme tous les repaires à streptocoques. C'est ainsi que certains auteurs avaient proposé l'ablation des amygdales ou des végétations pharyngées, repaires fréquents de ces germes. Les évulsions dentaires, la désinfection intensive des lésions cutanées, avaient été également conseillées. Malheureusement, le streptocoque en tant que saprophyte est un hôte trop fréquent de notre organisme pour que l'on puisse avoir la prétention d'arriver à une destruction systématique et complète de ce germe. On sait, en effet, d'après des travaux tout récents, que le streptocoque se trouve fréquemment, sinon d'une manière constante, dans l'appareil digestif, et notamment dans le duodénum. Donc, il est impossible d'employer des moyens antiseptiques ou chirurgicaux capables de nous débarrasser d'un germe qui est le plus souvent le fidèle comparse de notre organisme, et il était tout naturel de songer à créer, par des réactions humorales, vaccinales, un terrain réfractaire au développement de ce germe et à l'exaltation de sa virulence.

La *prémunition anti-streptococcique* préconisée par mon maître LAUBRY et par M. JAUBERT, doit réaliser cette immunisation active contemporaine de l'infection rhumatismale, et aura pour but de renforcer les défenses naturelles de l'organisme.

Comme nous le verrons plus loin, il paraît vraisem-

blable qu'il existe des liens d'hybridité entre le virus rhumatismal et le streptocoque de l'endocardite maligne, et c'est en raison de cette parenté étiologique que MM. LAUBRY et JAUBERT ont proposé le terme de « prémunition » plutôt que celui d'immunisation, car ils voient un lien étroit entre l'infection rhumatismale et sa complication streptococcique.

Le terme de *prémunition* correspondrait donc à celui d'*immunisation relative* des auteurs allemands, d'*immunité-tolérance* de MESNIL, ou d'*immunité de surinfection* de DEBRÉ et BONNET, le terme d'*immunité vraie* étant réservé à un état réfractaire durable consécutif à une infection.

II

DIAGNOSTIC BACTÉRIOLOGIQUE DE L'ENDOCARDITE LENTE

Technique des hémocultures.

Identification du germe.

Nature du streptocoque ; théories dualiste et uniciste.

Rapports entre la maladie rhumatismale et sa complication streptococcique.

Avant d'étudier le pouvoir antigénique et la constitution du vaccin dont ce travail fait l'objet, il nous semble utile de préciser le diagnostic bactériologique de l'endocardite secondaire lente à streptocoques.

En effet, s'il est permis au clinicien de soupçonner chez un adolescent ou un adulte porteur de lésions cardiaques, la maladie de JACCOUD et OSLER, dont le début est toujours lent et insidieux, il appartient au laboratoire de donner la signature bactériologique de cette infection.

Cette *cardiopathie infectante*, selon l'expression d'ARLOING, DUFOUR, et LANGERON, sera dépistée par l'hémoculture qui reste le procédé de choix, car elle seule permettra de porter le diagnostic de *septicémie streptococ-*

cique, dont la caractéristique essentielle est la présence du streptocoque dans le sang circulant.

Il est, en effet, très rare de trouver, dans ce processus morbide, des foyers métastatiques, dont l'examen bactériologique du pus révèle la présence du germe infectant, et comme la lésion cardiaque ensemence continuellement le milieu sanguin, il est tout naturel de rechercher le streptocoque dans le sang. D'ailleurs, dès qu'un streptocoque saprophyte devient pathogène, il présente une aptitude spéciale à pénétrer dans le torrent circulatoire, et aucune autre bactérie ne la possède à ce degré. C'est ainsi que lorsque dans une cavité utérine, des centaines de germes différents pullulent, le streptocoque est souvent le seul et toujours le premier à passer dans le sang.

MM. MARCHAL et JAUBERT ont décrit longuement en 1926 la technique des hémocultures. Celles-ci doivent être fréquemment répétées, et *on ne doit pas se contenter d'un seul examen pratiqué par ensemencement de quelques cc. de sang dans un bouillon quelconque et séjournant 48 heures à l'étuve à 37°*. Conclure dans ces conditions serait bien téméraire.

Le choix du milieu de culture présente un grand intérêt : chacun peut le modifier à sa façon, mais il faut savoir que l'addition aux bouillons ordinaires de sérum ou de sang humain, de liquide d'ascite ou de liquide pleural, en un mot, de tous les *facteurs accessoires de croissance*, facilite le développement du streptocoque. Le glucose, la glycérine, sont également des adjuvants très favorables à condition de n'entrer dans le milieu de culture que dans

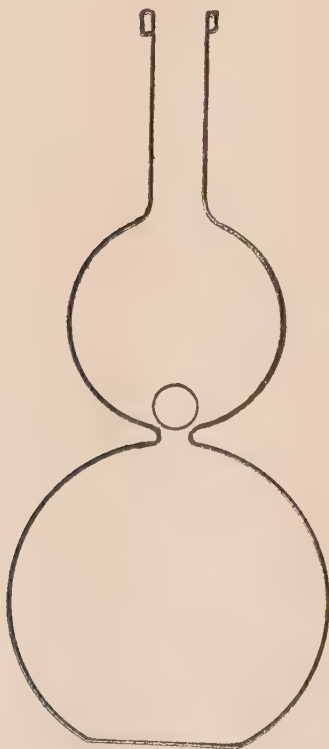
des proportions très faibles. DEBRÉ a préconisé le milieu. (Teptone Chapoteau, 4 gr. chlorure de sodium, 0 gr. 50 glucose, 0 gr. 20. eau distillée, 100 cc.), amené à un pH 7,5, auquel on peut ajouter après stérilisation 1/3 de liquide d'ascite vierge. Il est préférable d'employer le bouillon Martin, car les peptones commerciales sont éminemment variables dans leur composition ; par contre, la solution de peptone employée par Martin est toujours assez semblable à elle-même.

Les hémocultures doivent être laissées longtemps à l'étuve à 37°. En effet, il arrive parfois qu'un streptocoque ne se développe que vers le 6^e jour, et il convient donc de réserver son diagnostic. Si le résultat d'un premier examen est négatif, il sera bon de le recommencer plusieurs fois. Il ne faudra pratiquer la prise de sang, qu'au moment d'une ascension thermique, à l'heure où la température du malade atteint son maximum : ainsi que le signalent MM. MARCHAL et JAUBERT. il convient d'inscrire cette température de trois heures en trois heures comme au cours d'une fièvre typhoïde ; ainsi, le moindre accès fébrile ne passera pas inaperçu.

Il faut ensemercer le plus de sang possible, par exemple 20 à 30 cc. pour 200 cc. de bouillon.

Cependant, même en s'entourant de toutes ces garanties, il arrive parfois que l'hémoculture reste négative, car il s'agit d'un germe dont le développement serait plus aisé en anaérobiose. L'hémoculture anaérobie comble cette lacune biologique, et déjà en 1923, M. JAUBERT avait signalé cet écueil. Depuis, la technique s'est généralisée, et selon les auteurs, on utilise soit un bouillon

en tubes hauts, recouverts d'une couche épaisse d'huile de vaseline, soit des ballons scellés dans lesquels on a fait le vide en les reliant à une trompe à eau. Cette dernière méthode qui semble offrir toutes les garanties, présente cependant dans sa réalisation des difficultés de technique. MM. JAUBERT et GORY pratiquent toutes leurs hémocultures dans un ballon qui permet de réaliser un



Ballon à hémoculture de GORY et JAUBERT

milieu mixte, aérobie et anaérobie. Ce ballon se compose de deux boules reliées par un étranglement ; dans la boule supérieure se trouve une bille de verre mobile. Il est aisé en inclinant le ballon, de faire pénétrer du sang dans la boule supérieure et dans la boule inférieure ; en redressant l'appareil après l'ensemencement, on réalise facilement par obturation du col rétréci, à l'aide de la bille mobile, un milieu anaérobie dans la boule inférieure, et un milieu aérobie dans la boule supérieure. Il convient, avant d'ensemencer le bouillon, de porter le ballon à l'ébullition, et de le faire refroidir afin d'expurger le plus possible l'oxygène adhérent aux parois.

En se conformant strictement à ces règles générales, le diagnostic bactériologique de l'endocardite secondaire lente à streptocoques doit rarement échapper.

En résumé, le diagnostic bactériologique de l'endocardite secondaire lente à streptocoques se fera toujours par hémoculture : 20 cc. de sang, au minimum, doivent être prélevés pendant un accès fébrile et ensemencés en bouillon spécial, aérobie et anaérobie. Le séjour à l'étuve à 37° durera plusieurs jours, et si le résultat de l'ensemencement demeure négatif, de nouveaux ensemencements seront pratiqués.

* * *

Lorsque l'hémoculture est positive, se pose alors le problème de l'identification du germe. Si les cocci isolés restent colorés par la méthode de Gram, et se présentent sous forme de diplocoques et en chainettes plus ou moins

longues, il est permis de se demander s'il s'agit de streptocoques, d'entérocoques ou de pneumocoques. L'action dissolvante de la bile sur le pneumocoque permettra le plus souvent d'éliminer ce germe, car il est assez rare de rencontrer des pneumocoques non dissous par la bile. Mais la différenciation entre le streptocoque et l'entérocoque sera plus délicate ; elle a cependant une importance considérable au point de vue pronostic. Trois faits principaux doivent être retenus pour cette différenciation :

1° En eau peptonée simple, le streptocoque ne donne pas de développement ou bien alors un développement insignifiant ; l'entérocoque donne dans ce milieu une culture rapide et abondante.

2° Dans le milieu proposé par WEISSENBACH (eau peptonée glucosée à 2 %, additionnée de 1/10 de son volume de bile de bœuf, préalablement précipitée par chauffage à 120° pendant 15 minutes), la bile a une action empêchante pour le développement du streptocoque et favorisante pour celui de l'entérocoque ;

3° La vitalité du streptocoque est faible dans les milieux ordinaires : dès le cinquième ou sixième jour, les repiquages deviennent difficiles. Par contre, l'entérocoque a une vitalité exceptionnelle, si bien qu'en certaines conditions d'anaérobiose, elle peut persister pendant plusieurs années.

Enfin le polymorphisme très accusé de l'entérocoque peut être également un facteur accessoire pour l'orientation d'un diagnostic qui sera confirmé par les propriétés biologiques suivantes : STREPTOCOQUE : germe anaéro-

bie facultatif ; sur gélose donne des colonies fines transparentes, en gouttes de rosée ; en bouillon, il ne trouble pas le milieu, et après agitation, il donne des flocons qui ressemblent à de la mie de pain détrempée. Le lait est coagulé, le saccharose, le lactose, l'amidon sont attaqués. L'esculine ne noircit pas.

* * *

Si nous poussons plus loin l'étude du streptocoque isolé, une question se posera alors : à quel groupe appartient le germe isolé ? La théorie dualiste semble avoir vécu depuis les travaux de WIDAL et BEZANÇON, de BESREDKA, de MARMOREK, et, la classification de SCHOTTMULLER qui divise les streptocoques en deux grandes classes bien distinctes peut apparaître bien absolue. Cet auteur distingue d'après le pouvoir hémolytique des germes, le streptocoque pyogène ou hémolytique et le streptocoque viridans, non hémolytique. Cette dernière espèce ne lyse pas les globules rouges ; elle se développe plus lentement et ses colonies prennent l'aspect de points verts de la taille d'une tête d'épingle, sans auréole nette autour d'elles. Il s'agit là du streptococcus viridans, non hémolytique, non pathogène pour les animaux, encore appelé « mitior » ou « brevis ». C'est ce streptocoque qui a été décrit comme l'agent principal de l'endocardite secondaire lente, mais nous ne pensons pas qu'il s'agisse là d'un germe à caractères fixes. KERMORGANT a signalé en 1922 la possibilité d'obtenir par adaptation successive aux milieux, la variété viridans en partant

du streptocoque hémolytique. Certains auteurs comme C. ASTELLANOS et GARZOU, LAMPE, ont isolé dans les endocardites lentes, tantôt des streptocoques hémolytiques, tantôt des streptocoques non hémolytiques. FREUND et BERGER ont trouvé successivement les deux formes chez le même malade. Expérimentalement chez l'animal, BABKOK, de Chicago, PEZZI et DECHLICH, ont signalé la possibilité de transformation du streptocoque hémolytique en viridans, et ils voient là simplement une diminution de la virulence du germe causée par les forces immunisantes de l'organisme. M. JAUBERT a pu vérifier ces faits à maintes reprises, et avec notre maître LAUBRY, il croit à une grande malléabilité du streptocoque. Ces auteurs sont convaincus que les aspects morphologiques, le pouvoir hémolytique, et certaines des propriétés biologiques de ce germe, sont sous la dépendance directe des conditions de son développement et de sa vie.

Ils se rattachent donc à la théorie uniciste, et, pour eux, dans toute endocardite lente, la présence d'un streptocoque quel qu'il soit, impose à elle seule un pronostic fatal.

Il n'en est pas de même si l'hémoculture nous permet de déceler dans le sang la présence d'un autre germe. De nombreuses endocardites infectieuses malignes dont l'étude sort d'ailleurs du cadre de cette thèse, ont été rattachées à la présence de l'entérocoque, du pneumocoque, du gonocoque, du staphylocoque, et tout récemment encore du bacille de PFEIFFER signalé par MM. LAUBRY et GORY, et par certains auteurs américains.

L'évolution de ces endocardites infectieuses n'impli-

que pas un pronostic fatal, et de nombreux cas de guérison ont été signalés.

* * *

D'ailleurs, lorsqu'il s'agit de cardiaques anciens rhumatisants, c'est presque toujours le streptocoque qui est en cause. En effet, la notion d'hybridité semble planer au-dessus de la maladie d'Osler, et comme le disent MM. LAUBRY et JAUBERT, « entre le rhumatisme res-
« ponsable de la lésion valvulaire et la streptococcie qui
« la vient compliquer, une affinité paraît établie ».

Actuellement l'opinion générale semble faire de la maladie rhumatismale une maladie infectieuse bien particulière.

Dès le début de l'ère pastorienne, nombre d'auteurs poursuivent l'isolement et l'identification de l'agent de la maladie rhumatismale. KLEBS en 1875, PETRONE en 1876 et ACHALME en 1897 furent les premiers à d'écrire des germes réputés spécifiques.

Le bacille anaérobie d'ACHALME eût, à son heure, de nombreux partisans : ce germe, Gram positif, ressemblait au bacillus anthracis et était légèrement mobile. Déjà en 1891, ce bacille avait été isolé au cours de deux autopsies et, ultérieurement, dans six cas de ponction veineuse cubitale, ACHALME l'avait retrouvé quatre fois à l'état pur et deux fois associé à d'autres microcoques. Cette association était particulièrement fréquente avec le streptocoque, et cela d'autant plus souvent que la maladie était plus ancienne.

R. et M. LAUTIER et BERTRAND, d'Anvers, ont décrit un diplo-strepto-bacille qui ne serait autre que le bacille d'Achalme. Ce germe se présenterait tantôt sous la forme bacillaire (cultures en gélose) tantôt sous la forme diplococcique (bouillons aérobies), et, d'après ces auteurs l'entérocoque signalé par TRIBOULET et WASERMANN chez les rhumatisants articulaires aigus lui serait assimilable. LAUTIER poursuivit avec ALEXANDRESKO l'expérimentation sur l'animal et ils obtinrent des résultats encourageants. TRIBOULET, CHANTEMESSE, RASCK, COSTA et de nombreux bactériologues ont également pensé avoir identifié le virus rhumatismal. C'est ainsi que, stéptocoques hémolytiques ou viridans, staphylocoques, entérocoques, et des cocci de toutes sortes furent successivement rendus responsables du rhumatisme articulaire aigu sans cependant qu'une consécration officielle soit définitivement accordée à l'un d'eux.

SEDALIAN et GAUMOND ont montré, dès 1927, l'extrême plasticité du stéptocoque et ils ont pu décrire des formes inapparentes et filtrantes. Ces formes incapables de végéter directement sur nos milieux de culture ne sont-elles pas à l'origine des échecs de nombreux auteurs dans leurs tentatives d'isolement du virus rhumatismal en partant du sang et des liquides articulaires ? (CARRIEU, CHVOSTEK, MICHAELIS, KRAUS, SCHOTTMULLER, JOCHMAN, KONIGER, LENHARTZ, MEYER, LITTMANN, VOLPE, HEIM, PRIBRAM, SIMMONDS).

Loin de faciliter la solution de cet important problème, ces nombreux résultats contradictoires, n'ont malheureusement fait que le compliquer et des recher-

ches thérapeutiques ont été poursuivies dans diverses voies biologiques. LOEPER et DEGOS (*Société Méd. Hôp.*, 10 oct. 1930) ne croient pas à la spécificité du rhumatisme aigu qu'ils considèrent non comme une maladie autonome, mais, comme un syndrome, une *modalité particulière de réaction articulaire* capable d'être déclanchée par diverses bactéries. Ces auteurs déterminent par des intra-dermoréactions la spécificité du germe en cause et, selon le type de réponse obtenue, ils traitent leurs malades avec les émulsions vaccinales correspondantes. Le plus souvent, il s'agit de streptocoques, quelquefois de staphylocoques et entérocoques, rarement d'autres germes. Tous les malades traités ont guéri après un nombre d'injections variant de deux à huit.

Tout récemment (*Société de Biologie*, 2 mai 1931), MM. CH. LAMBRY, DANIEL ROUTIER et PAUL THIROLLOIX, reprenant les nombreux travaux d'auteurs américains pratiquèrent avec le streptocoque scarlatineux la vaccination systématique des rhumatisants articulaires aigus : 68 malades traités en un an présentèrent une rémission de leurs poussées évolutives.

Dans de nombreuses communications R. LAUTIER a exposé les bons résultats qu'il obtenait grâce à la vaccinothérapie spécifique dans la maladie rhumatismale. ROUSLACROIX de Marseille, ÉTIENNE, de Nancy, ont confirmé ces résultats cliniques.

Cet ensemble de faits met bien en valeur l'action bien-faisante de la vaccinothérapie sur les poussées évolutives du rhumatisme articulaire aigu.

III

LA VACCINATION ANTI-STREPTOCOCCIQUE POLYVALENTE

Comment réaliser la prémunition anti-streptococcique ?

*Essais d'immunisation streptococcique chez la chèvre
par inoculation de cultures streptococciques vivantes.*

*Obtention d'un sérum caprin anti-streptococcique à l'aide
de l'anatoxine streptococcique ; essais thérapeutiques*

*Le vaccin polyvalent, sa composition, sa posologie, sa
valeur antigène.*

La vaccinothérapie streptococcique en particulier, semble influencer favorablement comme nous le verrons ultérieurement l'évolution de la maladie rhumatismale, et elle est capable de créer chez les vaccinés un terrain plus ou moins réfractaire à l'infection streptococcique.

C'est à ce double point de vue que MM. LAUBRY et JAUBERT conseillent la prémunition systématique de tous les rhumatisants afin de les mettre à l'abri de l'endocardite infectieuse secondaire lente à streptocoques.

* *
* *

Comment la prémunition anti-streptococcique sera-t-elle réalisée ?

S'il apparaît, en effet logique de chercher à immuniser les rhumatisants contre le streptocoque et ses toxines, l'on ne peut s'empêcher de douter de la valeur et de l'efficacité de cette méthode. Certains même auront le droit de se demander si l'on peut impunément injecter à un organisme affaibli et aux prises avec une infection, un antigène capable de déclencher des réactions organiques déprimantes.

Classiquement, les essais de vaccination thérapeutique ne paraissaient pas jusqu'à présent avoir influencé notablement les infections humaines à streptocoques. C'est ainsi que les essais d'immunisation basés sur l'emploi de cultures chauffées, n'avaient donné aucun résultat concluant. (MARMOREK, SCHONKEWITCH). MARMOREK avait essayé d'immuniser le cheval en lui injectant des quantités progressives d'une toxine tuant le lapin à la dose de 1 cc. Un cheval de 300 kilos a reçu 1.200 grammes de cette toxine en 14 injections pendant une durée de deux mois. La réaction fut peu marquée et le sérum fourni par l'animal se montra très insuffisant.

Des résultats plus encourageants semblent avoir été obtenus par l'utilisation des cultures vivantes injectées au lapin, à l'âne, au mouton et au cheval.

MARMOREK a obtenu ainsi un sérum anti-streptococcique susceptible d'utilisations thérapeutiques.

Ce sérum possède à un faible degré la propriété agglutinante ; il est anti-toxique, préventif, et possède dans certaines conditions des propriétés curatives ; mais, chez l'homme, c'est sans grand succès qu'il a été expérimenté pour combattre des infections streptococciques.

ARONSON, MOSER, et tout récemment VINCENT, ont préconisé l'emploi de sérum anti-streptococcique.

* * *

Le 15 décembre 1928, à la Société Française de biologie, M. JAUBERT a rapporté des résultats enregistrés au cours d'essais d'immunisation streptococcique chez la chèvre. Voici le texte de cette communication :

« 1^o La chèvre est capable de fournir un sérum spécifique à la suite d'inoculation à doses progressivement croissantes de cultures vivantes de streptocoques. L'immunisation a été obtenue avec plusieurs souches de streptocoques isolées au cours d'endocardites infectieuses et cultivées en bouillon Martin. Les voies sous-cutanée et intra-musculaire ont seules été utilisées.

« Le sérum fourni par l'animal fait rapidement et fortement flocculer des filtrats de cultures âgées de streptocoques hétérologues ; les sérums anti-streptococciques de provenance équine ne donnent aucune flocculation. (Contrôle fait par M. P. Goy),

« 2^o Une chèvre immunisée résiste à l'injection d'une dose mortelle de toxine streptococcique. En effet, l'injection d'une culture en bouillon, âgée de un mois, de streptococcus viridans, germe dont la virulence expérimentale est réputée médiocre, a été pratiquée sur deux animaux d'expérience : l'un était immunisé, l'autre n'avait jamais été vacciné. La chèvre immunisée a parfaitement toléré cette inoculation dont

« la signature a été seulement accusée par une légère
« réaction thermique de 1°. Par contre, l'animal neuf
« est mort en 48 heures à la suite de phénomènes inflam-
« matoires aigus et d'une diarrhée abondante. Les injec-
« tions ont été faites simultanément aux deux animaux,
« par la voie intra-musculaire ; la dose injectée a été de
« 20 cc. pour chacun d'eux. La culture âgée de un mois,
« repiquée sur différents milieux n'a donné aucun déve-
« loppement microbien. L'ensemencement du sang de
« l'animal mort a été négatif.

« *Conclusion* : a) Il est possible d'obtenir un sérum
« caprin anti-streptococcique spécifique ; b) l'animal
« immunisé résiste à l'injection d'une dose mortelle de
« toxine ».

Ces divers résultats sur la valeur des sérums anti-streptococciques tendent à prouver qu'il n'est donc pas impossible de déclencher dans un organisme des réactions humorales salutaires vis-à-vis de l'infection streptococcique.

* * *

Il est évident qu'il pouvait paraître dangereux d'injecter à l'homme un streptocoque vivant pour déclencher chez lui des phénomènes d'immunisation active. Certains auteurs cependant, en Allemagne et en Belgique, préconisent depuis quelques années ce mode thérapeutique et ils utilisent pour cela des émulsions vaccinales ne renfermant que quelques germes par centimètre cube.

Mais il est évident qu'avec cette méthode on ne pourrait, dans un organisme humain, qu'orienter sa défense vers l'immunisation anti-microbienne, sans espérer obtenir le moindre phénomène d'immunisation antitoxique.

Se basant sur son expérimentation sur la chèvre, M. JAUBERT a poursuivi en collaboration avec P. GOY ses essais d'immunisation et ils ont préparé une anatoxine streptococcique selon les principes appliqués par RAMON dans la préparation de l'anatoxine diphtérique.

Les chèvres préparées avec l'anatoxine ont fourni un sérum faisant flocculer fortement des filtrats de cultures homologues et hétérologues.

Ces réactions *in vitro* furent confirmées par des essais de traitement dont les résultats furent, sinon démonstratifs, du moins particulièrement encourageants.

Malheureusement, le peu de malades soignés, le petit nombre d'animaux donneurs, la faible quantité de sérum fournie, limitèrent le nombre de ces recherches, et n'autorisèrent pas les auteurs à tirer des conclusions définitives de ces premières expériences de sérothérapie.

* * *

C'est avec un vaccin à base d'anatoxine streptococcique que MM. LAUBRY, JAUBERT et P. GOY ont commencé leur expérimentation sur la prémunition de l'endocardite maligne secondaire lente à streptocoques.

Actuellement, ils préconisent un vaccin polyvalent dont les germes proviennent de souches streptococciques

récoltées par hémocultures pratiquées au cours d'endocardites infectieuses.

La majeure partie des germes est représentée par plusieurs souches de streptocoques hémolytiques ou viridans, et par de l'entérocoque. Une émulsion staphylococcique favorise les mécanismes cytologiques et humoraux de l'immunité, car ce dernier germe est, on le sait, réputé excellent antigène. A ces émulsions de microbes tués, les auteurs ajoutent des lysats microbiens et un filtrat de cultures streptococciques en bouillon, âgées et traitées au formol pendant un mois à l'étuve à 37°. C'est ce mélange de corps microbiens, de lysats, et d'anatoxine, qui constitue l'antigène préconisé.

Étant donnée la difficulté qui existe à réaliser une immunité streptococcique solide et durable, les auteurs proposent de renouveler annuellement la vaccination et de faire chaque année une série de quatre injections aux doses progressivement croissantes de 1/4, 1/2, 1, et 1,5 cc.

Cette vaccination annuelle leur paraît suffisante, et cette appréciation repose sur leurs constatations expérimentales : sur les chèvres inoculées avec de l'anatoxine, MM. LAUBRY et JAUBERT ont observé que la courbe de floculation baisse nettement après le dixième mois qui suit l'immunisation. Ils pensent que chez l'homme, l'immunisation déclanchée par ce même antigène doit suivre une courbe analogue.

Il est fort regrettable que ces auteurs n'aient pu évaluer chez l'homme de même que chez la chèvre, la valeur du sérum. Mais il est facile de comprendre qu'il est

impossible et qu'il serait dangereux d'injecter à un organisme humain les doses massives qu'il est permis d'utiliser expérimentalement sur l'animal.

Il résulte, en effet, de notre enquête que certaines chèvres préparées sont arrivées à supporter progressivement et vaillamment des doses massives de 100 cc. d'anatoxine, alors que chez l'homme on n'a jamais dépassé la dose de 2 cc. par injection.

L'innocuité de la vaccination a été contrôlée déjà sur un grand nombre de malades, et comme nous le verrons plus loin par nos statistiques, les réactions locales et générales déclanchées sont insignifiantes.

De plus, depuis plusieurs années, de nombreux donneurs de sang ont été préparés avec cet antigène en vue d'immuno-transfusions : certains sujets ont reçu plusieurs centaines d'injections sans jamais éprouver le moindre désordre organique ; leur formule sanguine ne s'est point modifiée, et l'accoutumance aux doses progressives vaccinales a toujours été une règle absolue.

L'efficacité du vaccin est théoriquement basée sur son pouvoir immunisant chez l'animal : l'obtention d'un sérum anti, chez la chèvre, capable de faire flocculer des filtrats de cultures âgées hétérogènes en est une preuve dans l'ordre expérimental.

De plus, les bons résultats et les guérisons souvent inespérées obtenus par des immuno-transfusions pratiquées au cours de streptococcies non endocarditiques, avec le sang de donneurs ainsi immunisés, alors que la transfusion simple s'était souvent montrée inefficace, semblent être une confirmation clinique de la valeur antigénique de ce vaccin.

Malheureusement, comme le dit notre maître, M. LAUBRY, « toute médication préventive porte en elle-même
« la tare de ne pouvoir être appréciée qu'à la longue. Il
« faut de nombreuses années pour connaître les résultats
« tangibles de nos tentatives de prémunition. En raison
« même de l'affection qu'il s'agit de combattre, on devra
« compter moins sur les statistiques globales qui montre-
« raient une diminution de fréquence de la maladie
« d'Osler que sur des condamnations du genre de celles
« qui ont frappé les médications préventives salicylées
« et qui nous montreraient, en dépit de nos efforts une
« complication streptococcique frappant une lésion val-
« vulaire convenablement traitée d'après notre mé-
« thode ».

IV

ESSAIS CLINIQUES VACCINATION DE MALADES PORTEURS DE CARDIOPATHIES RHUMATISMALES

Statistiques.

Etude des réactions vaccinales.

Conclusions.

D'après les statistiques de M. JAUBERT, environ 4450 injections de son vaccin polyvalent ont été pratiquées en France entre octobre 1931 et octobre 1932. Aucun accident n'a été signalé, et aucun des malades vaccinés n'a présenté jusqu'ici le moindre symptôme de la maladie d'Osler.

Par ailleurs, nous avons nous-même, dans le service de notre maître, M. LAUBRY, et grâce à son obligeance ainsi qu'à celle de son assistant, M. WALSER, entrepris de vacciner sur leurs conseils, un certain nombre de malades atteints de cardiopathies rhumatismales.

Nous nous sommes adressé à des sujets très divers, tant par leur âge (6 à 40 ans), que par l'âge de leurs lésions, les caractères évolutifs ou non évolutifs du processus rhumatismal, la présence ou l'absence de signes de défaillance cardiaque.

Nous avons pratiqué chez chacun d'eux une série de quatre injections espacées de huit jours en huit jours, aux doses progressivement croissantes de $1/4$, $1/2$, 1 et 1,5 cc. La première injection a été pratiquée dans le derme, les trois autres dans le tissu cellulaire sous-cutané de la région deltoïdienne.

Nous avons pratiqué au total 208 injections chez 40 malades ; un certain nombre d'entre eux ont déjà reçu leur seconde série annuelle.

Voici les résultats de nos observations :

I. Réactions vaccinales locales.

— Dans 77 injections : absence complète de phénomènes locaux.

— Dans 58 injections : apparition d'une très légère papule rouge ou rosée de la dimension d'une pièce de cinquante centimes environ.

— Dans 58 injections : un placard rouge ou rosé, diffus oedémateux, légèrement douloureux, du diamètre d'une pièce de deux francs environ.

— Dans 23 injections : même réaction au diamètre approximatif d'une pièce de cinq francs.

— Dans 11 injections : même phénomène de la largeur d'une paume de main.

II. Réactions générales.

— Dans 149 injections, elles ont fait complètement défaut.

— Dans 19 injections, la température s'est élevée aux environs de 38° .

— Dans 4 injections, la température a atteint 39°5 environ, avec courbature.

Ces réactions vaccinales ont, comme on le voit, toujours été bénignes. Elles ont disparu en 24 à 72 heures, sans laisser de trace.

Elles ont été particulièrement insignifiantes chez les enfants et adolescents, et lors des réinjections de la seconde série.

*
* *

A titre d'indication, nous citerons les observations détaillées de quelques-uns de nos malades :

Obs. I. — Monsieur B..., Georges, 21 ans.

A 13 ans, crise de rhumatisme articulaire aigu. A 18 ans, seconde crise à la suite de laquelle il vient consulter M. LAUBRY qui constate une atteinte cardiaque. A 20 ans, (nov. 1930), il entre à l'hôpital Broussais, pour des palpitations, de l'essoufflement au moindre effort, des douleurs articulaires dans les membres inférieurs.

L'examen montre des signes d'une cardiopathie complexe, caractérisée par : un choc apexien, étalé, en dôme, très abaissé. Un frémissement diastolique de la région apexienne. Un souffle diastolique endo-apexien de timbre roulant. Un éclat du premier bruit. Un souffle holosystolique de la pointe. Un dédoublement intermittent du second bruit.

L'affection est apyrétique.

Traité par le salicylate de soude per os à raison de 6 gr. par jour, pendant toute la durée de son séjour à l'hôpital. Il sort très amélioré le 7 décembre.

Il revient à l'hôpital 15 jours plus tard pour dyspnée violente et palpitations au moindre effort.

Reste à l'hôpital jusqu'au 19 mai 1932. Pendant son séjour il reçoit : 65 injections intra-veineuses d'iodaseptine à raison de 5cc. par jour, et est soumis en outre à des cures tonocardiaques et sédatives :

Théobromine : 1 gr. 50 par jour pendant 30 jours.

Digitaline : 5 gouttes par jour pendant 11 jours.

Gardénal : 5 cgr. par jour pendant 50 jours.

Glace sur la région précordiale pendant 70 jours.

Vacciné après sa sortie de l'hôpital en mai-juin 1931 : réactions locales de peu d'intensité ; pas de fièvre. Revient faire un nouveau séjour à l'hôpital, du 6 juillet 1931 au 16 mars 1932. Traité intensivement avec : Salicylate de soude 4 gr. pro die, par voie buccale, 50 jours de suite.

Teinture d'iode : 30 gouttes pro die, 70 jours de suite.

Salicylate de soude : 2 gr. pro die, pendant 40 jours ;

Iodaseptine intra-veineuse : 20 injections ;

Cardibaïne, 10 gouttes pro die pendant 24 jours,

Digibaïne : 20 gouttes par jour pendant 12 jours.

En outre applications quotidiennes de glace sur le cœur.

Malgré cette thérapeutique énergique, après une sortie de 48 heures (25 décembre 1931) il revient avec : Dyspnée violente, hémoptysie, poussée thermique à 38°2.

A reçu une seconde série de vaccin du 19 mars au 18 avril 1932 : pas de réactions locales, sauf à la 4^e injection qui est suivie d'une réaction érythémateuse et douloureuse de la dimension d'une main, qui disparaît en 48 heures. Pas de température.

Actuellement, bon état général, pas de température, activité physique satisfaisante, plus de troubles fonctionnels cardiaques.

OBS. II. — Monsieur M..., Jacques, 11 ans, Malade du docteur Walser.

Crise de rhumatisme articulaire aigu franche en juillet 1927 ; on découvre à ce moment un souffle systolique mitral. Sou-

mis depuis lors à un traitement salicylé régulier à raison de deux grammes par jour, 10 jours par mois. Les douleurs réapparaissent dès qu'on supprime ou diminue la dose de salicylate.

Vacciné du 30 mai au 20 juin 1931 : la première injection est suivie le soir d'une élévation thermique à 39°3 ; le lendemain matin : 38°4. (L'enfant était en période d'arthralgies au moment de l'injection). Les trois autres injections ne se sont accompagnées d'aucune réaction locale ni générale. Huit jours après la dernière injection il fait une angine qui coïncide avec le début d'une nouvelle crise rhumatismale. Sous l'influence d'un traitement salicylé la guérison se produit au bout d'une semaine.

Revu le 6 mai 1932, l'enfant présente les mêmes signes d'auscultation ; son état général est excellent ; il ne souffre de rien, sa croissance s'effectue normalement. Il n'a plus pris de salicylate depuis décembre 1931, il n'a plus présenté la moindre arthralgie.

On lui fait une seconde série de vaccin qui est très bien tolérée : pas de réactions locales ; élévation thermique de 0°8 à 1° à chaque injection.

OBS. III. — Monsieur D..., Elie, 27 ans.

A l'âge de 12 ans, lors d'une polyarthrite fébrile assez fruste, on lui découvre une insuffisance mitrale. A 26 ans après une « grippe » traînante accompagnée d'angine, il fait une crise de rhumatisme articulaire aigu, franche fébrile (38°2-38°8). avec pâleur, mauvais état général. Hospitalisé dans le service du docteur LAUBRY, il est soumis pendant 12 jours à la médication salicylée, par voie buccale, à raison de 8 gr. par jour. La température est redevenue normale le huitième jour, les douleurs articulaires cessent le dixième jour ; le malade quitte l'hôpital le quinzième jour. Trois jours après il revient se faire hospitaliser avec reprise des douleurs articulaires, température à 38°5. De nouveau le rhumatisme est jugulé par une cure salicylée buccale de 14

jours à doses décroissantes de 8 gr. à 4 gr. par jour, accompagnée de 10 injections intra-veineuses d'iodaseptine.

La lésion mitrale n'a pas été modifiée par le processus infectieux. Pendant ces deux séjours à l'hôpital, le malade a, en pleine évolution rhumatismale, reçu une série de quatre injections d'antigène selon la technique et aux doses habituelles. Ces injections ne se sont accompagnées que de réactions locales insignifiantes, de réactions générales nulles, d'aucune modification de la courbe thermique. Depuis lors, il est en parfaite santé, ne ressent plus de douleurs articulaires, n'a plus présenté le moindre épisode fébrile. Il fait du sport de façon assez intensive : peut faire par exemple une course de 60 mètres, sans fatigue excessive.

Revacciné en mai 1932.

OBS. IV. — M^{lle} F..., Madeleine, 19 ans.

Entrée à l'hôpital le 30 septembre 1930, envoyée par son médecin avec les renseignements suivants : soignée pour chorée et rhumatisme avec cardiopathie aux Enfants-Malades à l'âge de 14 ans. A présenté par la suite quelques petites atteintes fébriles sans grande manifestations articulaires.

Le 17 septembre 1930 : angine, arthralgies fugaces ; elle s'alite. Vue par son médecin le 23 septembre : gros cœur avec choc apexien dans le 6^e espace. Souffle systolique mitral, souffle diastolique, aortique, galop, frottement au-dessus de la pointe.

Malgré le traitement salicylé (10 gr. par 24 h.) prescrit à partir de ce jour, les douleurs articulaires se sont manifestées de nouveau, en même temps que sont apparues de petites crises de douleurs précordiales avec palpitations et accès dyspnéiques. La température oscille entre 37° et 39° pendant plusieurs jours.

Examen à l'entrée en salle : teint jaune pâle, anémique. Cœur : bruits excessivement assourdis, souffle systolique de la pointe qui est très déjetée en dehors. Le 2 octobre on cons-

tate un frottement péricardique qui disparaît le lendemain. Pas de température. La malade est traitée par : iodaseptine, salicylate (6 gr. per os) pendant 23 jours.

Après sa sortie de l'hôpital, l'état général est meilleur ; elle continue néanmoins à ressentir de temps en temps de petites douleurs articulaires.

A reçu du 13 juin au 10 juillet 1931, 4 injections d'antigène : légère réaction locale à la première injection, avec température à 38°2. Pas de réaction aux autres injections.

Seconde série en mars-avril 1932 : simplement légère réaction locale à la deuxième injection.

Revue le 6 mai 1932, bon état général. De temps en temps quelques petites douleurs articulaires. Pas de température. Ne souffre pas de son coeur. Auscultations : souffle systolique de la pointe.

OBS. V. — Madame R..., Denise 35 ans.

En 1928, crises rhumatismales ; elle présente une dyspnée diurne et nocturne intense. En mars 1929, au cours de sa septième grossesse, les mêmes troubles réapparaissent plus intenses ; c'est à ce moment qu'on lui découvre pour la première fois une cardiopathie. On la soumet à la médication digitalinique et on la délivre par césarienne. Après l'opération elle reste très fatiguée, s'essouffle très facilement, et commence à ressentir des palpitations avec douleurs précordiales, constriction de la gorge, douleurs dans le dos, l'épaule et le bras gauches. Antécédents : en septembre 1930, pleurésie gauche. Mère de sept enfants bien portants. Les quatre premières grossesses furent bien supportées ; les trois dernières s'accompagnèrent d'une faiblesse extrême, et des troubles rapportés précédemment pour ce qui est de la dernière.

Examen du coeur : Roulement diastolique, dédoublement du second bruit.

Vaccination pratiquée en juin-juillet 1931 : réaction locale de la dimension d'une paume de main lors des deux premières

injections avec élévation thermique passagère à 38°5 ; réactions insignifiantes lors des deux dernières injections. Revue en juillet 1932, la malade déclare s'être sentie très améliorée quatre mois après sa vaccination. Son état général est très satisfaisant ; elle ressent beaucoup moins d'essoufflement à l'effort ; elle ne souffre plus de dyspnée nocturne. Elle exécute sans trop de peine les travaux pénibles d'un ménage de neuf personnes.

Revaccinée en mai 1932, pas de réactions générales, réactions locales insignifiantes.

OBS. VI. — Monsieur J..., Pierre, 21 ans.

Première crise de rhumatisme articulaire aigu à 18 ans. Quelques épisodes douloureux par la suite. A 20 ans (sept. 1931), état infectieux qualifié « grippe » au cours duquel une céphalée persistante fait craindre une atteinte méningée. On découvre au cours de cette maladie une lésion cardiaque : souffle diastolique aortique. T.A. : 18—6.

Vacciné du 17 septembre au 10 octobre 1931 : pas de réactions locales, pas de réactions générales.

Revu en mai 1932 : est en parfait état de santé. La lésion valvulaire ne s'est pas modifiée.

OBS. VII. — M^{lle} R..., Gillette, 18 ans.

Venue consulter M. LAUBRY, pour la première fois en octobre 1931 :

A 8 ans : une grande fatigue ; température à 39°—40° ; pas d'arthralgies ; on lui trouve une lésion cardiaque. Amélioration par le salicylate de soude.

A 10 ans : nouvelle crise ; forte température ; pas d'arthralgies, durée un mois ; traitée par le salicylate.

A 12 ans : même crise.

A 13 ans : scarlatine sans complications.

A 16 ans : nouvelle poussée fébrile.

En août 1931 (17 ans) grande fatigue ; température pendant 10 jours de suite.

Vaccinée en octobre 1931 : réactions locales et générales insignifiantes.

Revue en mai 1932 : excellent état général. Sa lésion cardiaque (insuffisance mitrale et insuffisance aortique) ne présente aucun signe d'évolution.

OBS. VIII. — Monsieur B..., René, 7 ans.

Bien portant jusqu'à l'âge de 18 mois. A cet âge, il fait une « bronchite aigüe ». Depuis lors, fréquentes poussées thermiques à 39°—40° sans arthropathies, presque tous les mois.

Examiné en octobre 1929 par M. WALSER, qui découvre une insuffisance mitrale. On est en droit de suspecter un rhumatisme cardiaque primitif.

Le malade a subi une série d'injections d'antigène du 17 octobre au 7 novembre 1931 (très faibles réactions locales, pas de température).

Revu en mai 1932, n'a plus fait la moindre poussée thermique. Bien portant. Se développe normalement. La lésion cardiaque n'a pas varié.

On a fait une seconde série de vaccins en mai 1932 : aucune réaction locale ; aucune réaction générale.

* * *

De cet exposé clinique nous concluons :

1° Que quel que soit l'âge du sujet, les injections d'antigène polyvalent sont toujours bien tolérées.

2° Que les réactions locales sont toujours bénignes.

3° Que les réactions générales, loin d'être constantes, se bornent, quand elles existent, à une discrète et courte poussée thermique, avec exceptionnellement une légère courbature.

4° Que la vaccination a été bien tolérée, quelques fus-

sent les conditions pathologiques au cours desquelles elle a été pratiquée : lésions anciennes, récentes ou en évolution ; sujets résistants ou présentant des troubles de décompensation cardiaque assez avancée.

5° Qu'aucun de nos malades n'a vu son état s'aggraver depuis qu'ils ont été soumis à la vaccination polyvalente, à l'exception d'un seul d'entre eux qui est actuellement en traitement pour une cirrhose cardiaque.

6° Que plusieurs ont présenté des améliorations nettes, se caractérisant par un arrêt dans l'évolution du processus rhumatismal, s'accompagnant souvent d'une amélioration de l'état général et d'une rétrocession des troubles fonctionnels ayant permis à certains d'entre eux, antérieurement très fatigués, de reprendre une activité très satisfaisante.

7° Qu'enfin aucun de ces malades n'a présenté jusqu'ici de signes d'endocardite maligne secondaire à évolution lente.

CONCLUSIONS

I. L'endocardite maligne secondaire lente à streptocoques est de pronostic toujours fatal. Aucune des innombrables méthodes thérapeutiques proposées dans cette maladie n'a pu jusqu'alors apporter de cas authentique de guérison complète et durable.

De plus, l'endocardite secondaire lente est une maladie dont la fréquence est loin d'être négligeable et dont la menace pèse lourdement sur l'avenir des cardiaques rhumatisants.

II. Devant l'échec de toute tentative thérapeutique, il semblait donc logique d'orienter les recherches dans la voie des méthodes préventives.

III. Le streptocoque, quelle qu'en soit la variété, est, pour ainsi dire toujours le germe *présent* dans l'endocardite secondaire lente. Les hémocultures pratiquées sur milieux mixtes, aérobies et anaérobies, selon la technique préconisée par MM. JAUBERT et GORY, permettent de poser d'une façon à peu près constante, le diagnostic bactériologique de la maladie de Jaccoud et Osler.

Il semble, en outre, d'après de nombreux travaux modernes qu'il existe une certaine affinité entre la maladie rhumatismale et sa complication streptococcique.

IV. Le vaccin polyvalent proposé par MM. LAUBRY et JAUBERT, est un bon antigène : les expériences de MM. JAUBERT et P. GOY sur la chèvre (obtention par injections d'anatoxine streptococcique chez cet animal, d'un sérum anti, capable de faire flocculer fortement des filtrats de cultures âgées de streptocoques hétérologues), de même que les propriétés thérapeutiques du sang des donneurs préparés à l'aide de ce vaccin polyvalent, en ont fourni la démonstration.

V. Le vaccin polyvalent a toujours été toléré parfaitement, non seulement par les individus sains (donneurs pour immuno-transfusion), mais aussi par les malades porteurs de cardiopathies rhumatismales auxquels il a été injecté, malades dont l'organisme était souvent débilisé et la résistance amoindrie du fait des multiples assauts de l'infection rhumatismale qu'ils avaient subis.

VI. Le vaccin polyvalent semble avoir donné des résultats encourageants par son action au cours de l'évolution des cardiopathies rhumatismales. Aucun des malades vaccinés n'a présenté de symptômes de l'endocardite secondaire lente. Évidemment, le nombre des vaccinations pratiquées jusqu'à présent et surtout le manque de recul ne permettent pas encore d'apprécier la méthode avec tous les appoints désirables. Cependant il semble pour le moins logique que par le déclenchement des réactions générales de défense anti-microbienne et anti-toxique qu'il provoque, l'antigène polyvalent influence heureusement le processus infectieux au cours des cardiopathies rhumatismales évolutives.

VII. Devant la carance absolue de toute thérapeutique active de l'endocardite secondaire lente, on est autorisé, jusqu'à preuve de l'inefficacité de la méthode, à recourir systématiquement chez tous les porteurs de cardiopathies rhumatismales à la vaccination préventive que nous avons exposée au cours de ce travail.

Vu le Doyen,
BALTHAZARD

Vu, le président de la thèse,
CH. ACHARD.

Vu et permis d'imprimer «
Le Recteur.
CHARLÉTY

BIBLIOGRAPHIE

- ACHITOUV (E.). — Endocardite streptococcique à marche lente, *Bull. Soc. Méd. d. Hôp.*, L. 1926, p. 716.
- ALWENS. — Die praktische Therapie der Endocarditis lenta der Infektarthritis und deren Folge Zustände, *Med. Klin.* 997. 29 juin 1928 et 1035, 6 juil. 1928.
- ARRIGONI. — Osservazioni cliniche, batteriolog. e therap. su un caso di endocardite lente (Clin. med, Ital. 351-390, juil.-août, 1928).
- AUDIBERT (V.) et A. RAYNAUD, (E.) GIRAUD, COSTA et AUDIER (A.). — Etude d'un germe de septicémie endocarditique lente greffée sur une communication inter-ventriculaire, *Soc. de biol. Marseille*, séance du 28 juin 1932.
- BABCOK. — The various types of streptococcus endocarditis, (*Med. Herald St-Joseph* 1914, n.s. 407-417.
- BARGEN. — Experimental infectious streptococcus endocarditis and its arsenical therapy, *Arch. of intern. Med.* 15 nov. 1923, Chicago.
- BASS, GAY-BONNET et LEVY-WEISSMANN. — Septico-pyohémie à streptocoque avec endocardite maligne. Hémoculture rendue négative par le filtrat streptococcique intraveineux de Besredka et immuno-transfusions suivies d'apyrexie complète. Guérison, *Bull. de la Soc. méd. d. Hôp. de Paris*, 1925, p. 359.
- BASU. — Report of a case of fungating endocarditis streptococcal leading to rupture of an aortic valve successfully treated with stock-serum and autovaccine, *Indian med Gaz. Calcutta*, T. LVII, p. 57, 1922.

- BAUER ET BORRIEN. — Etude bactériologique d'un cas de streptococcie prolongée (*Progrès médical*, 24 janvier 1925.
- BENARD ET TASSIN. — Un cas de mort par ictère grave après injection de dérivé acridinique. Les accidents graves et mortels consécutifs à l'emploi de la trypaflavine, *Soc. Méd. d. Hôp. de Paris*, 12 déc. 1930, n° 35, p. 1804.
- BEREK PLAWNER. — Vaccinothérapie du rhumatisme articulaire aigu, *Thèse*, Paris, 1930.
- BEZANÇON, ET. BERNARD, CELICE et JONNESCO. — Formes infectieuses du rhumatisme articulaire aigu, *Soc. Méd. des. Hôp. de Paris*, 27 mai 1927.
- BONCIU ET STEFANESCU. — Bactériological study of streptococcus blood cultures from endocarditis lenta, *Rev. St. Med.* juin 1929, pp. 572-581.
- BRODY et WALTER J. CROCKER. — Specific immuno-transfusion in the treatment of septicemia, *The Journal of the American Medical Assoc.* 18 juin 1932.
- BROWN. — Immuno-transfusion in bacterial endocarditis, *M. J. Australia*, 16 avr. 1927, p. 578.
- CAPPS. — Le traitement arsenical de l'endocardite maligne lente, *The American Journal of Medical Sciences*, Philadelphie, t. CLXV, janv. 1923.
- The arsenical treatment of chronic infectious endocarditis, *Tr. of the assoc. of the Amer. Phys.* 1922, vol. 37, p. 315.
- CASTELLANOS ET GARZOU. — Endocardite chronique par streptocoque viridans de Schottmüller, *Semana medica*, 1932.
- CAUSSADE ET LAFONT. — Endocardite infectieuse à évolution lente améliorée par le mercurochrome, *Soc. méd. des Hôp. de Paris*, 1^{er} mai, 1925.
- CERESOLI (A.). — Mutation d'un streptocoque anhémostatique (et non viridans) en streptocoque hémolytique au cours d'une endocardite maligne à marche lente, *La Riforma Medica*, n° 32, 10 août 1929.
- CHIRAY, LIÉGEOIS, BENDA ET ALBOT. — A propos du traitement des endocardites malignes subaiguë et lente, *Annales de Méd.*, 2 juillet 1931, n° 2, p. 163.

- CLÉMENT. — Le mercurochrome intra-veineux, *Presse médicale* 1925, p. 188.
- COLEBROOK ET STORER. Immunotransfusion, *Lancet*, 2 1341, 22 déc. et 1394, 29 déc. 1923.
- COTTET. — Traitement de l'endocardite lente par les méthodes biologiques, *Gaz. Médicale de France*, 1^{er} avril 1932, p. 253.
- DEBRÉ (R.). — L'endocardite maligne à évolution lente, *Rev. de Méd.* 1917, p. 199, 346 ; 448, 508.
- DEBRÉ (R.), DEBAT-PONSEAU. — Symptômes de l'endocardite maligne à évolution lente, *Thèse*, Paris, 1918, n° 70.
- DEBRÉ. — L'endocardite maligne à évolution lente, *Rev. de Méd.*, 1919, p. 508.
- DE SANARCLENS. — Rhumatisme et vaccinothérapie, *Rev. Méd. de la Suisse Romande*, 1921, p. 24.
- DICK (G.F.). — Use of antistreptococcus whole human blood in malignant endocarditis, *Journ. Amer. Med. Assoc.*, LXXVIII, 1922, p. 1192.
- DIMITRACOFF. — L'endocardite lente et son traitement par les auto-vaccins microbiens, *Bull. méd.*, 2 janv. 1932.
- EMERSON ET HARRISON. — A case of malignant endocarditis treated by vaccin. Recovery, *Journ. of Roy. Army Med. Corps* 1910, t. XV, p. 588.
- ENRIQUEZ ET WEILL (M.P.). — Etude bactériologique de la maladie de Bouillaud, *Nouv. Traité de Pathol. Int.*, t. I fasc. I, p. 351.
- FETTE. — Zur Vakzine Behandlung der infectiosen Endokarditis an der Hand. eines Falles von Streptococcus mitis Infektion, *Med. Klin.* Berlin, 1909, pp. 204-212.
- FIEDLER. — Endocarditis lenta; préparation and use of immunized human serum in treatment (Wisconsin M.J.) juil. 1929, pp. 298-300.
- FONTANEL, DEVIC, DURAND. — Un cas de guérison d'endocardite infectieuse subaigue. Auto-vaccination, *Soc. med. d. Hôp de Lyon*, 20 févr. 1923, et *Lyon Medical*, 20 janv. 1924, p. 65.

- FREIFELD. — Vaccinations and endocarditis, *Mosk. Med. J.*, 1927, n° II, 42-45.
- FREUND ET BERGER. — La présence des streptocoques dans le sang, *Deutsche Med. Wochenschr.*, 5 mai 1924.
- GOLDLEWSKI. — Controverses sur la sérothérapie, *Journ. medical français*, t. XX, n° 5, mai 1931, p. 185.
- GREEN. — Serology in arthritis, *The Canadian medical Association Journ.*, n° 8, août 1927.
- HART (A.P.). — The consideration of the aetiology of rheumatic endocarditis, *Canad. Med. Assoc. Journ.*, Toronto, 1925, XV, 615-618.
- HEBERT. — Septicémie à streptocoque hémolytique. Guérison après immuno-transfusion, *Soc. Med. d. Hôp. de Paris*, 20 juil. 1928, p. 1354.
- HÉLOUIN ET LECLER. — Contribution à l'étude du traitement de l'endocardite maligne à évolution lente, *Œuvre médicale*, févr. 1927.
- JAUBERT. — Méthodes modernes de vaccination, *Les Echos de la Médecine*, 15 mai 1932.
- JAUBERT. — Bactériologie et immunothérapie des endocardites infectieuses *Journal de médecine de Paris*, 22 septembre 1923, n° 38, p. 776.
- JAUBERT. — Essai d'immunisation streptococcique chez la chèvre, *C. R. de la Soc. de Biologie*, 15 déc. 1928, p. 1843.
- JAUSION, PECKER, SOLEIL ET MEDIONI. — Association de sels d'acridine aux violets de triphényl-méthane dans la cure de la gonococcie et des états septicémiques, *Bull. de la Soc. Méd. d. Hôp. de Paris*, 22 févr. 1932.
- JOCHMANN. — Uber Endocarditis septica, *Berl klin. Wochenschr.*, 1912 t. XLIV, p. 436.
- JURUKOFF (B). — Endocardite. Biologie du streptocoque viridans, *Zentralbl. f. Bakt. (Abt. I)*, 120 : 392-398, 4 mai 1931.
- KERMOGANT (Y.). — Variations morphologiques du streptocoque, *C.E.R. de la Soc. de Biol.*, 22 juil. 1922, t. 87, p. 642.

- KINSELLA. — Bacteriological studies in subacute streptococcus endocarditis, *Arch. Int. Med. Chicago*, 1917, pp. 367-380.
- KINSELLA ET GARCIA. — A clinical experiment in subacute streptococcus endocarditis (*Pro. Soc. Exp. Biol. et Med.*, New-York, 1925-26, p. 136).
- KINSELLA ET HAYES. — Further study of the bacteremia of experimental streptococcic endocarditis, *Proceed. Soc. Exp. Biol. et Med.* XXIV, 1927, p. 887.
- LAMB. — Non hemolytic streptococcus endocarditis, *Med. Clin. N. Amer. Philad.*, 1918, 1919, pp. 1027-1054.
- LAMPE. — Endocardite lente, *Deutsch. Archiv. für klin. Med.*, déc. 1922.
- LAUBRY. — Endocardites infectieuses. Maladies du coeur et des vaisseaux, in *Nouveau traité de pathologie interne*, p. 429, Doin, 1930.
- LAUBRY ET JAUBERT. — Intérêt et technique des prémunitions anti-microbiennes au cours des cardiopathies rhumatismales, *Bull. Soc. Med. d. Hôp. de Paris*, 5 juin 1931.
- LAUBRY ET BORDET. — Considérations cliniques et bactériologiques sur un cas d'endocardite prolongée, *Gaz. d. Hôp.*, 16 et 18 janv. 1923.
- LAUTIER. — Contribution à l'étude du traitement du rhumatisme articulaire aigu par l'immuno-vaccin antirhumatismal, *Société de thérapeutique*, 10 octobre 1928.
- LAUTIER. — Le rhumatisme, son étiopathogénie et son traitement par le vaccin antirhumatismal de L. Bertrand, *Art Médical*, n° 14, 28 févr. 1925.
- LAUTIER (A.), et LAUTIER (M.). — Contribution à l'étude de la bactériologie du rhumatisme articulaire aigu : expérimentation sur le polymorphisme du bacille d'Achalme : formes streptococciques, *Sté de biologie de Bordeaux*, 10 juillet 1929.
- LEJARS, BEZANÇON, BROcq, DUCHON. — De l'influence des lyses microbiennes dans la vaccinothérapie de certaines infections médico-chirurgicales à streptocoques et à staphylocoques, *Acad. de médecine*, 17 juin 1930.

- LEMIERRE et DESCHAMPS (P.N.). — Les endocardites infectieuses. Diagnostic. Traitement, in *Pratique médicale illustrée*, Doin.
- LEPRINCE. — Vaccinothérapie du rhumatisme, *Paris Médical*, 1922, p. 244.
- LIBMANN. — Des formes spontanément curables de l'endocardite bactérienne subaigue, *Bull. et Mém. de Méd. des Hôp. de Paris*, 1924, P. 1423.
- LIBMANN. — Observations sur l'endocardite microbienne subaigue au point de vue spécial de la guérison spontanée, *Bull. de l'Acad. de Méd.*, 7 oct. 1924.
- LIÉGEOIS ET ALBOT. — Notions récentes sur les endocardites lentes, *Annales de méd.* t. XXXII, n° 1 juin 1932, p. 61.
- LINSER. — Traitement des septicémies avec du serum sanguin immusé, *Münch. med. Wochenschr.*, 72, 1281, 31 juillet, 1925.
- LOEPER ET DEGOS. — La vaccinothérapie du rhumatisme articulaire aigu., *Bull. et Mém. de la Soc. Méd. des Hôp. de Paris*, 10 oct. 1930, p. 1463.
- MAJOR. — Recherches cliniques et bactériologiques sur l'endocardite subaigue ou lente, *John Hopk. Hospit. Bull.*, nov. 1912 ; pp. 326-331.
- MAJOR. — Guérison d'une endocardite infectieuse subaigue à la suite d'un traitement par le violet de gentiane, *Journ. Amer. Med. Ass.*, 24 janv. 1924.
- MARCHAL. — Deux cas de septicémie streptococcique guéris à la suite de l'acridinothérapie associée à la vaccinothérapie, *Journal de Méd. et de Chir. pratiques*.
- MARCHAL. — Le traitement salicylo-soufré du rhumatisme articulaire aigu et de ses manifestations cardiaques, *Pratique méd. française*, janv. 1930.
- L'emploi conjugué du soufre et du salicylate de soude dans le rhumatisme articulaire aigu et ses manifestations cardiaques, *Revue médicale française*, oct. 1929, n° 7.
- Les grandes lignes du traitement des endocardites infectieuses à évolution lente, *Progrès médical*, 17 nov. 1931, n° 47, p. 2073.

- MARCHAL ET JAUBERT. — Endocardite maligne à évolution lente. Echec de la thérapeutique par injections intra-veineuses de filtrat streptococcique, *Soc. Med. des Hôp. de Paris*, 27 mars 1925, p. 495.
- Etude bactériologique de l'endocardite secondaire lente à streptocoques, *Presse Médicale*, p. 324.
- Sur un cas d'endocardite maligne à évolution lente, *Les Sciences médicales*, 15 juillet 1925.
- MEZHIBORSKY. — Argoflavin in treatment of endocarditis *Vrach. delo.*, 31 août, 1931, pp. 761-764.
- MULLER. — Die Bedeutung des Streptococcus viridans für die Aetiologie der Endocarditis lenta, *Verhandl. d. Deutsch. Gesellsch. f. Inn. Med. Munchen*, 1922, pp. 530-36.
- NOIRÉ. — Infection puerpérale traitée par les injections intraveineuses de sulfate de cuivre ammoniacal, *Presse méd.* 1920, n° 37, p. 365.
- ODDO, COSTA ET BOYER. — Sur un germe d'endocardite infectieuse maligne; transmission expérimentale au lapin, *Soc. de Biol. de Marseille*, 15 mai, 1923.
- OGLE. — Concerning anti-streptococcic serum and its use in malignant endocarditis, *Lancet*, Londres, 1903, pp. 720-723.
- PAISSEAU (G.). — Endocardite rhumatismale et endocardite maligne. *Rev. crit. de path, et de thérap.*, I: 231-235. mars 1930.
- PAISEAU ET OUMANSKY. — Les formes intermédiaires entre l'endocardite rhumatismale et l'endocardite maligne, *Arch. des malad. du coeur*, n° 10, oct, 1929.
- PEZZI ET DECLICH. — Un cas d'endocardite lente, par streptococcus viridans, *Soc. Lombarda del Sc. Med. et Biol.*, 7 juill. 1922.
- PINELLI. — Transformation d'un streptocoque viridans en streptocoque hémolitique au cours de l'endocardite lente, *Pediatria*, p. 959, sept. 1930.
- RAMOND (Louis). — Septicémie à streptocoques étude clinique et thérapeutique, *Journ. de Méd. et de Chir. pratiques*, T.C., 10 mars 1929, p. 153.

- RAMON ET DEBRÉ. — Essais d'immunisation de l'Homme au moyen d'une anatoxine du streptocoque scarlatineux, *Acad. des Sciences*, 1^{er} juill. 1929.
- RICHET FILS ET RAYMOND COUDER. — Deux cas d'azotémie tryptaflavinique, Etude clinique et expérimentale, *Soc. méd. des Hôp., de Paris*, 21 nov. 1930, n° 32, p. 1690.
- RONCETTI. — Endocardite maligna e lento decorso, Therapie, *Giorn. de Med. prat.*, pp. 248 et 280, oct. et nov. 1928
- ROSENTHAL. — Réalisation des transfusions immunisantes, *Journ. Medical français*, t. XX, n° 5, mai 1931, p. 168.
- ROSENTHAL. — Vaccination anti-rhumatismale, *Evol. thérap.*, 1928-1929, p. 117.
- ROUTH (F.M.). — Is malignant endocarditis preventable ? *South Med. et Surg.*, 92 : 160-162, mars 1930.
- SABATUCCI. — Caractères particuliers d'un streptocoque isolé dans un cas d'endocardite maligne lente, *Poli sez prat.*, 30 juil. 1928.
- SABRAZÈS. — Traitement de l'endocardite maligne à évolution lente, *Gazette hebdom. des sciences méd. de Bordeaux*, 17 févr. 1929.
- SACQUEPÉE ET FRICKER. — Une nouvelle méthode de classification des streptocoques, *Bul. Soc. de Biol.*, 19 juillet 1930, pp. 1215-1217.
- SACQUEPÉE, LIÉGEOIS ET FRICKER. — Obtention par sélectionnement de cultures homogènes et stables de streptocoques, *Soc. de Biol.* 23 févr. 1929.
- SALUS, (G.). — Streptococcus vir. bei Endocarditis lenta, *Med. Klinik*, XVI, 1924, p. 1107.
- SAXBY WILLIS. — Two cases of endocarditis traited by intraveinous mercury, *Roy. Soc. med. clin.*, nov. 1927.
- SÉJOURNÉ ET PLANTEVIN. — Immuno-transfusion dans le traitement des septicopyohémies, *L'immunité*, 15 mars 1930 et *Presse médicale*, 1931.
- SCHOTTMULLER. — Differenciation des streptocoques pathogènes pour l'homme *Munch. Med. Woch.*, 19 mai 1903, p. 849.

- SCHOTTMULLER. — Les variétés de streptocoques pathogènes cultivés sur gélose au sang, *Munch, Med. Wochenschr.* 19 et 16 mai, pp. 841 et 909.
- STAFFIERI ET SILBERSTEIN (J.). — Algunas consideraciones sobre la therapeutica de la endocarditis maligna a evolution lenta, *Rev. med. de Rosario*, mai 1929, et *Semana med.*, 1^{er} août, 1929.
- STAHL ET NAGEL. — Zur Behandlung septischer Erkrankungen, speziell der Endocarditis lenta mittels vaccinierten humanserums und Auto-vaccine, *Berl. klin. Wochenschr.* 1925, IV, 2392-2395.
- TAILLENS. — Guérison d'un cas d'endocardite lente par le rhodium colloïdal intra-veineux, *Schweizerische Rundschau f. Mediz.*, t. XXI, n^o 40, 5 oct. 1921.
- THAYER. — Studies on bacterial, infective endocarditis, *The John Hopkins Hospital Reports*, t. XXII, fasc. I, 1926, Baltimore.
- TRENTI (E.). — I tipi di streptococco nella endocardita maligna, *Policlin*, XXX, (Sez. Med), 1923, p. 336.
- TRIBOULET ET COYON. — Bactériologie du rhumatisme articulaire aigu, endocardite végétante mitrale provoquée chez le lapin par inoculation intra-veineuse d'un coccobacille en points doubles extrait du sang du rhumatisme articulaire aigu de l'homme, *C.R. hebdomadaire Soc. de biol., Paris*, 1898, 10^e serv. V.P., 124-128.
- TZANCK ET JAUBERT. — De l'immuno-transfusion, *Acad. de Médecine*, 17 juin 1930.
- VANNI. — Ricerche sperimentale sulla endocarditide maligna *Malatt di cuore*, Rome, 1923, t. VII, p. 288.
- VINCENT. — Septicémie à streptocoques, nouveau serum, *Acad. de Médecine*, 5 juin 1931.
- VON BRAMANN. — Behandlung der Endocarditis lenta durch Brennen am Orte der Wahl, (*Med. klin.* 12-16, 4 janv. 1929).
- WECHSLER. — Traitement des septicémies par les dérivés de l'acridine, *Thèse*, Paris, 5 mars 1932.

WHITE. — A case of malignant endocarditis treated with antistreptococcus serum; recovery, *Indian M. Gaz.* Calcutta, 1905, p. 465.

WORCLEY. — A case of endocarditis treated by immuno-transfusion, *Lancet*, 1924, vol. II, p. 219.

WRIGHT. — New prospects in the field of therapeutic immunization. *Lancet*, 29 mars 1919

— Sur l'immuno-transfusion. *Presse méd.*, 14 août, 1919.

TABLE DES MATIÈRES

INTRODUCTION	11
—Gravité de l'endocardite maligne secondaire lente à streptocoques.....	11
—Echec des tentatives thérapeutiques.....	14
 I. LA PROPHYLAXIE DE LA MALADIE DE JACCOUD-OSLER S'IMPOSE	27
—Les moyens hygiéniques et antiseptiques proposés sont insuffisants	27
—MM. LAUBRY ET JAUBERT ont communiqué l'inté- rêt et la technique des prémunitions antimicrobien- nes au cours des cardiopathies rhumatismales	27
 II. DIAGNOSTIC BACTÉRIOLOGIQUE DE L'ENDOCARDITE LENTE	31
—Technique des hémocultures	32
—Identification du germe	35
—Nature du streptocoque; théories dualiste et uni- ciste	37
—Rapports entre la maladie rhumatismale et sa com- plication streptococcique	39
 III. LA VACCINATION ANTI-STREPTOCOCCIQUE POLYVA- LENTE	43
—Comment réaliser la prémunition anti-streptococ- cique	43
—Essais d'immunisation streptococcique chez la chèvre par inoculation de cultures streptococciques vivantes	45

—Obtention d'un sérum antistreptococcique à l'aide de l'anatoxine streptococcique ; essais théra- peutiques	46
—Le vaccin polyvalent, sa composition, sa posologie, sa valeur antigène	47
IV.ESSAIS CLINIQUES. VACCINATION DE MALADES POR- TEURS DE CARDIOPATHIES RHUMATISMALES	
—Statistiques	51
—Etude des réactions vaccinales	52
—Conclusions	59
CONCLUSIONS	61
BIBLIOGRAPHIE	65

